

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 220**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/08** (2006.01)  
**C07D 491/18** (2006.01)  
**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)  
**C07D 498/22** (2006.01)  
**C07D 513/18** (2006.01)  
**A61K 31/4353** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2013 PCT/IB2013/051391**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13132376**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2013 E 13717555 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2822953**

54 Título: **Derivados macrocíclicos para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

**06.03.2012 US 201261607485 P**  
**31.01.2013 US 201361759307 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2017**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BAILEY, SIMON;**  
**BURKE, BENJAMIN, JOSEPH;**  
**COLLINS, MICHAEL, RAYMOND;**  
**CUI, JINGRONG, JEAN;**  
**DEAL, JUDITH, GAIL;**  
**HOFFMAN, ROBERT, LOUIS;**  
**HUANG, QINHUA;**  
**JOHNSON, TED, WILLIAM;**  
**KANIA, ROBERT, STEVEN;**  
**KATH, JOHN, CHARLES;**  
**LE, PHUONG, THI, QUY;**  
**MCTIGUE, MICHELE, ANN;**  
**PALMER, CYNTHIA, LOUISE;**  
**RICHARDSON, PAUL, FRANCIS y**  
**SACH, NEAL, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 621 220 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

Derivados macrocíclicos para el tratamiento de enfermedades proliferativas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales, y a los usos de los mismos. Los compuestos y sales de la presente invención inhiben la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, siglas del inglés *anaplastic lymphoma kinase*) y son útiles para el tratamiento o el mejoramiento de los trastornos proliferativos celulares anómalos, tales como el cáncer.

**Antecedentes de la invención**

10 La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un miembro de la superfamilia de receptores tirosina quinasa, y a un nivel de secuencia de aminoácidos está más estrechamente relacionada con los miembros tales como Ros-1, la tirosina quinasa leucocitaria, el receptor de insulina y cMet (receptor del factor crecimiento de hepatocitos) (Kostich M y col, *Genome Biology*, 2002, 3, 1-12). Como es el caso de todos los miembros de esta familia de genes, posee un dominio de unión a ligando extracelular, una secuencia transmembrana y una región/dominio de señalización catalítico de quinasa intracelular. La identidad del ligando de señalización para ALK todavía no se ha dilucidado y en la bibliografía se han propuesto distintos mecanismos (Stoica G. E. y col., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779; Stoica G. E. y col., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 35990-35999; Mewng K. y col., *PNAS*, 2000, 97, 2603-2608; Perez-Pinera P. y col., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28683-28690). La estimulación de ALK conduce a una cascada de señalización intracelular a través de la fosfolipasa C, PI3 quinasa y STAT3 (entre otras proteínas de señalización) (Turner S. D. y col., *Cell Signal*, 2007, 19, 740-747).

ALK se expresa mayormente en el sistema nervioso en desarrollo (Iwahara T. y col., *Oncogene*, 1997, 14, 439-449). Su abundancia relativa tiende a disminuir en el animal adulto, aunque su expresión se mantiene en determinadas regiones del cerebro, la médula espinal y el ojo (Vernersson E. y col., *Gene Expression Patterns*, 2006, 6, 448-461).

25 ALK tiene un papel importante en la oncología (Webb T. R. y col., *Expert Reviews in Anticancer Therapy*, 2009 9 331-355). Las mutaciones puntuales en la enzima ALK de longitud completa que conducen a la activación de la enzima y también un aumento de la expresión de la enzima de longitud completa, han demostrado conducir al neuroblastoma. Además, también se ha demostrado que la fusión de ALK con otras proteínas debido a acontecimientos de translocación genética conduce al dominio quinasa activado asociado con cáncer. En linfomas se observan varias de tales translocaciones de ALK que conducen a fusiones génicas, siendo la más prevalente la fusión de la nucleofosmina NPM-ALK observada en linfomas anaplásicos de células grandes. La fusión de ALK con EML4 conduce a una proteína quimérica (EML4-ALK), la que se cree que es responsable del 3-5 % de los adenocarcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) (Soda M. y col., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

35 Crizotinib es un potente inhibidor doble de la tirosina quinasa (ITK) que se dirige a c-Met y ALK, para el que recientemente se ha encontrado aplicación en el tratamiento de pacientes con CPNM que albergan el acontecimiento de la fusión EML4-ALK (Kwak y col., *New Eng. J. of Med.*, 2010, 363, 18, 1693-1703). Crizotinib se desvela en la Publicación PCT n.º WO 2006/021884 y en la Patente de Estados Unidos n.º 7.858.643. Se ha notificado la resistencia adquirida a la terapia de crizotinib y se ha atribuido a una mutación L1196M y a una C1156Y en la proteína de fusión EL4-ALK (Choi Y. L. y col., *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 18, 1734-1739). Dado que la terapia de crizotinib se hace más ampliamente disponible para pacientes que albergan el acontecimiento de fusión génica EML4-ALK, es probable que las mutaciones L1196M y C1156Y, y posiblemente otras mutaciones, desempeñen un papel más predominante en la resistencia adquirida a la terapia de crizotinib. Véase, por ejemplo, Morris y col. Patente de Estados Unidos Número de Publicación 2011/0256546 que describe otras mutaciones de resistencia al inhibidor de ALK que se producen en el dominio quinasa de ALK de la fusión génica relacionada NPM-ALK).

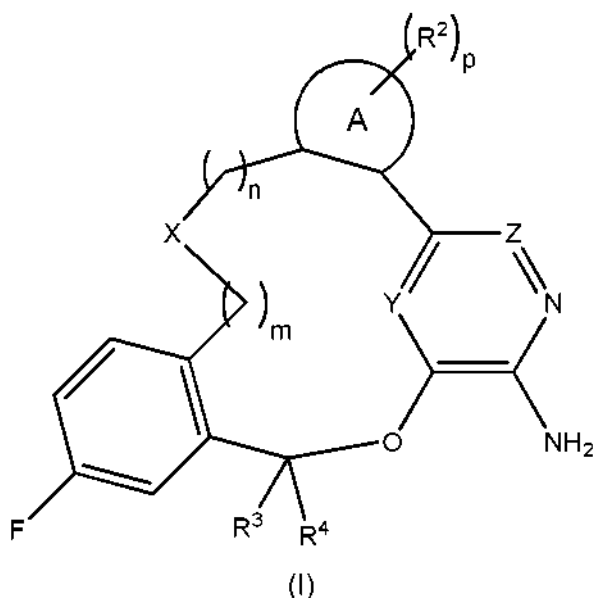
45 Por consiguiente, existe una necesidad de inhibidores de ALK e inhibidores de EML4-ALK que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, selectividad, farmacocinética, capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y la duración de la acción. De forma más concreta, existe una necesidad de inhibidores de ALK que inhiban la proteína de fusión EML4-ALK que tenga una mutación L1196M y/o C1156Y. En este contexto, la presente invención se refiere a inhibidores de ALK nuevos.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención proporciona, en parte, compuestos nuevos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden modular la actividad de ALK y/o EML4-ALK, efectuando de este modo funciones biológicas, que incluyen, pero sin limitación, la inhibición de la proliferación celular y de la invasividad celular, la inhibición de la metástasis, la inducción de la apoptosis o la inhibición de la angiogénesis. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos. La presente invención también proporciona, en parte, procedimientos para la preparación de compuestos nuevos, sales y composiciones de los mismos, y procedimientos de uso de los anteriores.

Se comprenderá que cada realización que describe los compuestos inventivos en la presente invención puede combinarse sola o en combinación con cualquier otra realización que describe los compuestos inventivos, siempre que tales realizaciones no sean incompatibles entre sí.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



5

en la que:

X se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$  y  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$ ;

10

Y y Z son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que cuando Y es N, Z es CH y cuando Z es N, Y es CH;

A es un anillo seleccionado entre arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-6 miembros;

15

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

20

cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  y  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

25

$R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que cada hidrógeno en el alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

30

cada  $R^5$  y  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  y  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

35

cada  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de

40

- 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.
- 5 cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1, 2 o 3; r es 0, 1, 2 o 3; y cada t es independientemente 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10
- 15 En una realización de este aspecto, Y es N. En otra realización de este aspecto, Z es N. En otro aspecto de esta realización, Y es CH y Z es CH.
- En otra realización de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En algunas de tales realizaciones, cuando X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>, m es 0 y n es 3. En otras de tales realizaciones, m es 1 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 1. En otras de tales realizaciones, m es 3 y n es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 3 y n es 3. En otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 1 y n es 1. En otras de tales realizaciones, m es 0, n es 3, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 1, n es 2, q es 0 y r es 0. En otras de tales realizaciones, m es 2, n es 1, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 3, n es 0, q es 0 y r es 0.
- 20
- En otra realización de este aspecto, X se selecciona entre el grupo que consiste en -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub> y -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En una de tales realizaciones de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En otra de tales realizaciones de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En otra de tales realizaciones de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>.
- 25
- En otra realización de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En alguna de tales realizaciones, cuando X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>, m es 0 y n es 3. En otras de tales realizaciones, m es 1 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 1. En otras de tales realizaciones, m es 3 y n es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 3 y n es 3. En otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 1 y n es 1. En otras de tales realizaciones, m es 0, n es 3, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 1, n es 2, q es 0 y r es 0. En otras de tales realizaciones, m es 2, n es 1, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 3, n es 0, q es 0 y r es 0. En otras de tales realizaciones, m es 1, n es 1, q es 0 y r es 0.
- 30
- En otra realización de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En alguna de tales realizaciones, cuando X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)N(R<sup>1</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>, m es 0 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 0 y n es 1. Aún en otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 0. En otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 0, n es 2, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 0, n es 1, q es 0 y r es 0. En otras de tales realizaciones, m es 2, n es 0, q es 0 y r es 0.
- 35
- En otra realización de este aspecto, X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>. En alguna de tales realizaciones, cuando X es -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>N(R<sup>1</sup>)C(O)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>r</sub>, m es 0 y n es 2. En otras de tales realizaciones, m es 0 y n es 1. Aún en otras de tales realizaciones, m es 2 y n es 0. En otras de tales realizaciones, m es 0, n es 2, q es 0 y r es 0. Aún en otras de tales realizaciones, m es 0, n es 1, q es 0 y r es 0. En otras de tales realizaciones, m es 2, n es 0, q es 0 y r es 0.
- 40
- En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
- 45
- En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.
- 50
- En otra realización de este aspecto, cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> y -CN; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -N R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.
- 55

En otra realización de este aspecto, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ .

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridina, triazina, pirazol, imidazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.

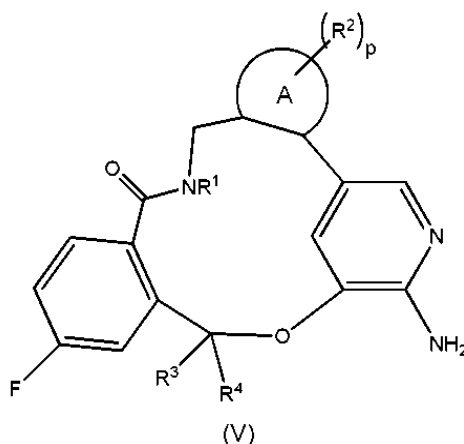
- 5 En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en a fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.

En otra realización de este aspecto,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ . En realizaciones frecuentes,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de es independientemente hidrógeno o metilo. En alguna de tales realizaciones, cada uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno. En otras de tales realizaciones, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro es metilo.

Determinadas realizaciones preferidas de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, tienen uno, dos o más de las siguientes características preferidas, que puede producirse en combinación en la medida que no son incompatibles entre sí:

- 15 X es  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$ , en el que cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es H; m es 0; y n es 0;  
 X es  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$ , en el que cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es H; m es 0; y n es 0;  
 X es  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ , en el que cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es H, m es 0 y n es 0;  
 q es 1 y r es 1;  
 q es 0 y r es 1;  
 Y y Z son cada uno CH;  
 20 Y es N y Z es CH;  
 $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  
 $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;  
 $R^1$  es metilo;  
 A es un arilo  $C_6-C_{12}$  o anillo heteroarilo de 5-12 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol;  
 25 A es un arilo  $C_6-C_{12}$  o anillo heteroarilo de 5-12 miembros de fenilo, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol;  
 A es un arilo  $C_6-C_{12}$  o anillo heteroarilo de 5-12 miembros de fenilo, pirazol, triazol, isotiazol e isoxazol;  
 30 A es un pirazol;  
 p es 0, 1 o 2;  
 $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ ;  
 $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  
 35  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de es independientemente hidrógeno o metilo; uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro es metilo;  
 $R^5$  y  $R^6$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  
 $R^5$  y  $R^6$  cada uno de es independientemente hidrógeno o metilo; cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es hidrógeno;  
 $R^7$  y  $R^8$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ ;  
 40 en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 cada  $R^9$  y  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (V)



en la que:

- A es un anillo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -N R<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada hidrógeno en el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;
- p es 0, 1, 2, 3 o 4;
- cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; y
- cada t es independientemente 0, 1 o 2;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

- En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

- En otra realización de este aspecto, cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> y -CN; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. En otra realización de este aspecto, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> y -CN. En alguna de tales realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- En otra realización de este aspecto, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones frecuentes, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de es independientemente hidrógeno o metilo. En alguna de tales realizaciones, cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras de tales

realizaciones, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro es metilo.

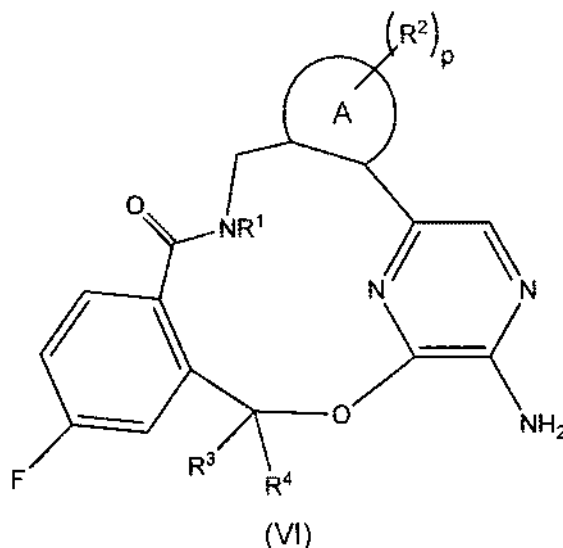
En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En realizaciones específicas de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en los anillos específicos indicados como adecuados para compuestos de la fórmula  $\phi$ , anterior.

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridina, triazina, pirazol, imidazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En alguna de tales realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En alguna de tales realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol; cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ ; y  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (VI)



en la que:

A es un anillo seleccionado entre arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-6 miembros;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2OR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-OC(O)R^7$ ,  $-O(CR^5R^6)_qR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^8$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$ ,  $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$ ,  $-C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $-NR^7C(O)NR^7R^8$ ,  $-NR^7S(O)_2R^8$  y  $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$ ; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;

$R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que cada hidrógeno en el alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,

$OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 cada  $R^5$  y  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de  
 5-6 miembros,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  
 5  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  y  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; en el que cada  
 hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico  
 de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con  
 halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  
 10  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ;  
 cada  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ ,  
 alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de  
 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-$   
 $C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente pueden  
 15 sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  
 $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  
 $-C(O)NR^9R^{10}$ .  
 cada  $R^9$  y  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ ,  
 cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; p es 0, 1, 2, 3 o  
 4;  
 20 cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; y  
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de este aspecto,  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , y  
 cicloalquilo  $C_3-C_6$ , en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$ , y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente pueden  
 25 sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^9$ ,  
 $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ . En  
 otra realización de este aspecto,  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , y  
 cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otra realización de este aspecto,  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , y  
 cicloalquilo  $C_3-C_6$ . En realizaciones específicas,  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo. En algunas  
 30 realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^1$  es metilo. En otras realizaciones,  $R^1$  es etilo. En otras  
 realizaciones,  $R^1$  es ciclopropilo.

En otra realización de este aspecto, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  
 alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ ;  
 35 en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente pueden sustituirse de manera  
 independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  
 $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ . En otra realización de  
 este aspecto, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  
 40  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ . En alguna de tales  
 realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y  
 alquilo  $C_1-C_6$ .

En otra realización de este aspecto,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que  
 consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ . En realizaciones frecuentes,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de es independientemente  
 45 hidrógeno o metilo. En alguna de tales realizaciones, cada uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno. En otras de tales  
 realizaciones, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridina, triazina, pirazol, imidazol, tiazol,  
 isotiazol, oxazol e isoxazol. En otra realización de este aspecto,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona  
 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina,  
 pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En  
 50 realizaciones específicas de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en los anillos  
 específicos indicados como adecuados para compuestos de fórmula  $\phi$ , anterior.

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre fenilo, piridina, triazina, pirazol, imidazol, tiazol,  
 isotiazol, oxazol e isoxazol. En alguna de tales realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona  
 55 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina,  
 pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En  
 alguna de tales realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  
 hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .



En otra realización de este aspecto, A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol; cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup> y -CN; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Esta divulgación se refiere a los compuestos del Ejemplo 1 al Ejemplo 137, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y a un compuesto seleccionado entre:

- (5R)-8-amino-3-fluoro-5,17-dimetil-13-(metilsulfonyl)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-ona;
- 10 (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo;
- (10R)-7-amino-12-fluoro-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)isotiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 15 7-amino-12-fluoro-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo;
- 8-amino-3-fluoro-17-metil-13-(metilsulfonyl)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-ona;
- 7-amino-12-fluoro-1,3,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona ;
- 20 8-amino-3-fluoro-17-metil-16,17-dihidro-7,11 -(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-ona;
- 8-amino-3-fluoro-5,17-dimetil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]-oxadiazacicotetradecin-18(5H)-ona;
- 7-amino-16-etil-12-fluoro-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 25 7-amino-16-ciclopropil-12-fluoro-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-12-fluoro-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-3-ciclopropil-12-fluoro-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 30 7-amino-3-ciclopropil-12-fluoro-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 35 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-10-etil-12-fluoro-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-10-ciclopropil-12-fluoro-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 40 (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 7-amino-12-fluoro-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;
- 45 8-amino-13-fluoro-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(azeno)pirido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-ona;
- 7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo;
- (11R)-8-amino-13-fluoro-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pirido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-ona;
- 50 (5R)-3-fluoro-5,17-dimetil-13-(metilsulfonyl)-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-8-amina;
- (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-10,15,16,17-tetrahidro-2H-4,8-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo;
- 55 12-fluoro-3-metil-3,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-7-amina;
- 12-fluoro-3-metil-1,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-7-amina;
- 7-amino-12-fluoro-2,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-3-carbonitrilo;
- 60 7-amino-12-fluoro-16,17-dihidro-1H,10H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-d][1,11,8]benzodioxazaciclopentadecin-3-carbonitrilo; y
- (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-3-propil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable thereof.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento. En una realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En una realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo mediado por ALK en un mamífero. En otra realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo mediado por una proteína de fusión EML4-ALK en un mamífero. En algunas de tales realizaciones, la proteína de fusión EML4-ALK tiene al menos una mutación. En una realización, la mutación es L1196M. En otra realización, la mutación es C1156Y.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En una realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por ALK. En otra realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por una proteína de fusión EML4-ALK. En algunas de tales realizaciones, la proteína de fusión EML4-ALK tiene al menos una mutación. En una realización, la mutación es L1196M. En otra realización, la mutación es C1156Y.

La divulgación también proporciona procedimientos terapéuticos y sus usos, que comprenden administrar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con otro agente terapéutico o paliativo, a un mamífero que necesite tal tratamiento. En una realización preferente, el mamífero es un ser humano. En otras realizaciones, el mamífero es un perro o un gato.

En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades son juntas eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En una realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por ALK. En otra realización, el crecimiento celular anómalo está mediado por una proteína de fusión EML4-ALK. En algunas de tales realizaciones, la proteína de fusión EML4-ALK tiene al menos una mutación. En una realización, la mutación es L1196M. En otra realización, la mutación es C1156Y.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por ALK en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para el tratamiento de dicho trastorno.

Los compuestos y sales de la presente invención inhiben la ALK de tipo silvestre y/o determinadas formas mutantes de la ALK, que incluyen proteínas de fusión EML4-ALK, que incluyen proteínas de fusión EML4-ALK que tienen al menos una mutación. En una realización, la mutación es L1196M. En una realización, la mutación es C1156Y.

En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de la proliferación celular anómala en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas de tales realizaciones, la proliferación celular anómala es cáncer. En una realización, el cáncer está mediado por ALK. En otra realización, el cáncer está mediado por una proteína de fusión EML4-ALK. En tales realizaciones adicionales, la proteína de fusión EML4-ALK tiene al menos una mutación. En una de tales realizaciones, la mutación es L1196M. En otra de tales realizaciones, la mutación es C1156Y.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) descrito en el

presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.

5 En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

10 En realizaciones frecuentes de los procedimientos y usos descritos en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de partes blandas, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma de la hipófisis y combinaciones de los mismos.

15 En otra realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata hormono-rafractario, carcinoma papilar de células renales, adenocarcinoma colorrectal, neuroblastomas, linfoma anaplásico de células grandes (LACG) y cáncer gástrico.

20 En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden adicionalmente administrar al mamífero una cantidad de un agente terapéutico anticanceroso o un agente paliativo, cuyas cantidades juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas de tales realizaciones, uno o más agentes terapéuticos anticancerosos se seleccionan de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

25 En otras realizaciones, los usos descritos en el presente documento comprenden el uso de un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

30 En algunas realizaciones, los medicamentos descritos en el presente documento están adaptados para su uso en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

35 Cada una de las realizaciones de los compuestos de la presente invención descrita en el presente documento puede combinarse con una o más de otras realizaciones de los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento que no sean incompatibles con la realización (o realizaciones) con la que se combina. Además, cada una de las realizaciones que describen la invención contempla dentro de su ámbito las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por consiguiente, la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

#### 40 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1: estructura de cristal de rayos X del Ejemplo 1 que demuestra la estereoquímica absoluta de una configuración (R) para el compuesto del Ejemplo 1.

#### **Descripción detallada de la invención**

45 La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción de las realizaciones preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en el presente documento. Debe apreciarse que la terminología usada en el presente documento únicamente tiene el objetivo de describir realizaciones específicas y no pretende ser limitante. También debe entenderse que, a menos que se defina específicamente lo contrario en el presente documento, a la terminología usada en el presente documento se le da su significado tradicional tal como se conoce en la técnica pertinente.

50 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias al plural, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

55 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático, monovalente, saturado, que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los sustituyentes alquilo contienen típicamente de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), o de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. En particular, a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en el resto alquilo. Por lo tanto, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye grupos alquilo halogenados, por ejemplo, trifluorometilo o difluoroetilo (es decir, CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>).

Como se usa en el presente documento, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" representa un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o están presentes como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Son ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> adecuados metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, n-hexilo, *sec*-hexilo y similares. Son ejemplos de radicales O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) adecuados metoxi, etoxi, n-propiloxi, *iso*-propiloxi, n-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y similares.

Los grupos alquilo descritos en el presente documento como opcionalmente sustituidos con pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en el resto alquilo, hasta el límite en que dicha sustitución tenga sentido desde el punto de vista químico. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos contienen típicamente de 1 a 6 sustituyentes opcionales, en algunas ocasiones de 1 a 5 sustituyentes opcionales, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes opcionales, o más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes opcionales.

Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para alquilo incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, halo, =O (oxo), =S (tiono), =N-CN, =N-OR<sup>x</sup>, =NR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, o heteroarilo de 5-12 miembros, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R' y -OC(O)NR'<sub>2</sub>, en los que cada R' es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, o heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>; y en los que cada uno de dichos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido como se define adicionalmente en el presente documento.

Los grupos sustituyentes típicos sobre alquilo incluyen halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -CN, =O, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros; en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; en los que cada uno de dichos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferentemente con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -CN, =O, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros; en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y cada uno de dichos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En otras realizaciones, alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferentemente con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y donde cada uno de dichos cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En algunos casos, los grupos alquilo sustituidos pueden nombrarse específicamente con respecto al grupo sustituyente. Por ejemplo, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, y típicamente contiene 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"). Por lo tanto, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo incluye trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>) y difluorometilo (-CF<sub>2</sub>H).

De forma análoga, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo, y típicamente contiene 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 hidroxilo (es decir, "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"). Por lo tanto, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye hidroximetilo (-CH<sub>2</sub>OH) y 2-hidroxietilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes alcoxi. Los grupos alcoxi alquilo contienen típicamente 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Dichos grupos se describen en algunas ocasiones en el presente documento como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

"Aminoalquilo" se refiere un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más grupos amino sustituidos o sin sustituir, tal como dichos grupos se definen adicionalmente en el presente documento. Los grupos aminoalquilo contienen típicamente 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes amino. Por lo tanto, un grupo aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye, por ejemplo, aminometilo (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N,N-dimetilamino-etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-(N-ciclopropilamino)propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-Pr) y N-pirrolidiniletilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-pirrolidino).

"Alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Típicamente, los grupos alqueno tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"), o de 2 a 4 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, y similares. Un "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" representa un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono hibridizados sp<sup>2</sup>. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o aparecen en forma de sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales O-alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Son ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> adecuados n-propenilo, *iso*-propenilo, n-butenilo, *iso*-butenilo, n-pentenilo, *sec*-pentenilo, n-hexenilo, *sec*-hexenilo, y similares. Los grupos alqueno pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para alquilo.

"Alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alquino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"), o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo, y similares. Los grupos alquino pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para alquilo. Un "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" representa un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono hibridizados sp. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o aparecen en forma de sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales O-alquino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Son ejemplos de radicales alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> adecuados propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

"Alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo divalente que tiene el número especificado de átomos de carbono que puede unir otros dos grupos. En algunas ocasiones, se refiere a-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- donde n es 1-8, y preferentemente n es 1-4. Cuando se especifique, un alqueno también puede estar sustituido con otros grupos y puede incluir uno o más grados de insaturación (es decir, un resto alqueno o alquino) o anillos. No es necesario que las valencias abiertas de un alqueno estén en extremos opuestos de la cadena. Por lo tanto, -CH(Me)- y -C(Me)<sub>2</sub>- también se incluyen dentro del alcance del término 'alquenos', ya que son grupos cíclicos tales como ciclopropan-1,1-diilo y grupos insaturados tales como etileno (-CH=CH-) o propileno (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Cuando un grupo alqueno se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes incluyen los que están presentes típicamente en grupos alquilo como se describe en el presente documento.

"Heteroalqueno" se refiere a un grupo alqueno como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono no contiguos de la cadena alqueno están reemplazados con -N(R)-, -O- o -S(O)<sub>q</sub>-, donde R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y q es 0-2. Por ejemplo, el grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- es un grupo heteroalqueno 'C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>', en el que uno de los átomos de carbono del alqueno correspondiente está reemplazado con O.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alcoxi contienen típicamente de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 1 a 6

átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), o de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"). Por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y similares. Dichos grupos pueden denominarse en el presente documento como metoxi, etoxi, isopropoxi, *tert*-butiloxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar sin sustituir o sustituidos en la porción alquilo con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para alquilo. En particular, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en la porción alquilo. Por lo tanto, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye grupos alcoxi halogenados, por ejemplo, trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi (es decir, -OCF<sub>3</sub> y -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>).

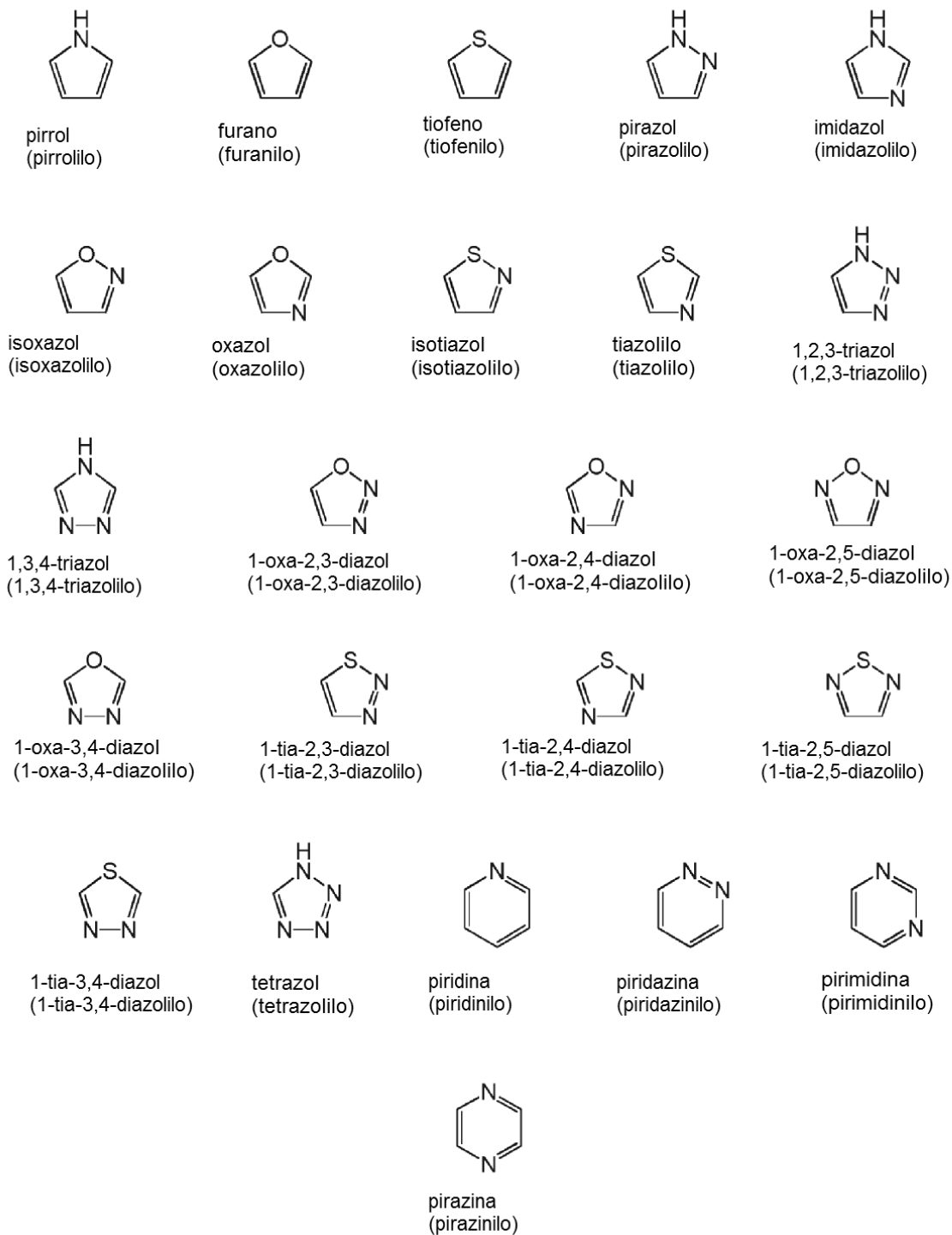
De forma análoga, "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono, y puede estar opcionalmente sustituido en la porción alquilo con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para alquilo. Por ejemplo, un tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye -SCH<sub>3</sub> y -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I). Preferentemente, halo se refiere a flúor o cloro (F o Cl).

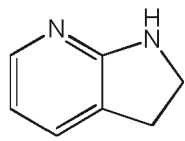
"Heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos condensados o policíclicos, que tienen las características bien conocidas de aromaticidad y que contienen el número especificado de átomos en el anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como miembro de anillo en un anillo aromático. La inclusión de un heteroátomo permite la aromaticidad en anillos de 5 miembros, así como en anillos de 6 miembros. Típicamente, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 20 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-20 miembros"), preferentemente de 5 a 14 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-14 miembros"), y más preferentemente de 5 a 12 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-12 miembros") o de 5 a 6 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-6 miembros"). Los anillos heteroarilo están unidos a la molécula base a través de un átomo de anillo del anillo heteroaromático, de tal forma que se mantiene la aromaticidad. Por lo tanto, los anillos heteroarilo de 6 miembros pueden estar unidos a la molécula base a través de un átomo de C del anillo, mientras que los anillos heteroarilo de 5 miembros pueden estar unidos a la molécula base a través de un átomo de C o N del anillo. El grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "heteroarilo de 5-6 miembros" se refiere a un grupo monocíclico de 5 o 6 átomos en el anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, y S, donde los átomos restantes del anillo son C, y, además, tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de un heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden combinarse para formar un anillo carbocíclico condensado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amino y halógeno, o un anillo heterocíclico condensado de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> (donde p es 0, 1 o 2) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amino y halógeno. Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es uno que es lo suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y posteriormente administrarse a un paciente que lo necesita.

Los ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S incluyen pirrolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los anillos heteroarilo de 6 miembros preferidos contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno. Son ejemplos de heteroarilo de 6 miembros piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los ejemplos de anillos de heteroarilo condensado incluyen benzofurano, benzotiofeno, indol, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, triazina, naftiridina y carbazol.

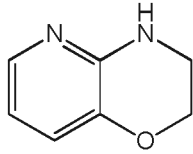
Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico típicos incluyen, pero sin limitación:



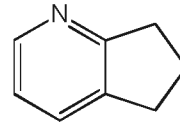
Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros heteroarilo que tienen átomos adyacentes en el anillo que forman un anillo heterocíclico condensado o un anillo carbocíclico incluyen, pero sin limitación



2,3-dihidro-1H-pirrolo  
[2,3-b]piridinilo

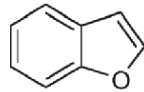


3,4-dihidro-2H-pirido  
[3,2-b][1,4]oxazinilo

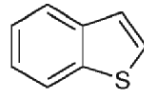


6,7-dihidro-5H-ciclopenta  
[b]piridinilo

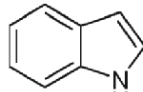
Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de anillo condensado incluyen, pero sin limitación:



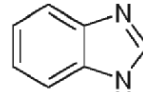
benzofurano  
(benzofuranilo)



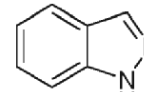
benzotiofeno  
(benzotiofenilo)



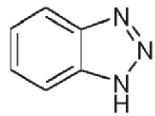
indol  
(indolilo)



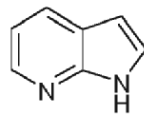
bencimidazol  
(bencimidazolilo)



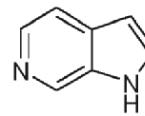
indazol  
(indazolilo)



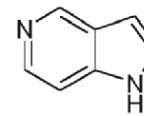
benzotriazol  
(benzotriazolilo)



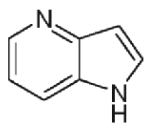
pirrolo[2,3-b]piridina  
(pirrolo[2,3-b]piridinilo)



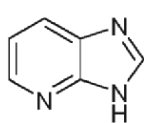
pirrolo[2,3-c]piridina  
(pirrolo[2,3-c]piridinilo)



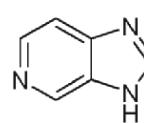
pirrolo[3,2-c]piridina  
(pirrolo[3,2-c]piridinilo)



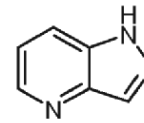
pirrolo[3,2-b]piridina  
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



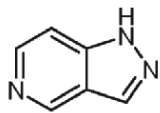
imidazo[4,5-b]piridina  
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



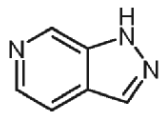
imidazo[4,5-c]piridina  
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



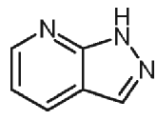
pirrazolo[4,3-d]piridina  
(pirrazolo[4,3-d]piridinilo)



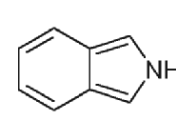
pirazolo[4,3-c]piridina  
(pirazolo[4,3-c]piridinilo)



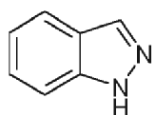
pirazolo[3,4-c]piridina  
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



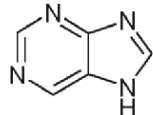
pirazolo[3,4-b]piridina  
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)



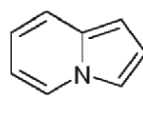
isoindol  
(isoindolilo)



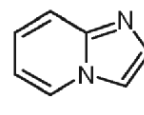
indazol  
(indazolilo)



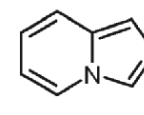
purina  
(purinilo)



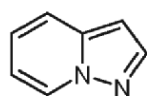
indolizina  
(indolinilo)



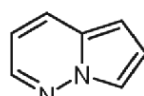
imidazo[1,2-a]piridina  
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



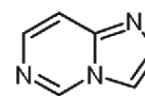
imidazo[1,5-a]piridina  
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



pirazolo[1,5-a]piridina  
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)

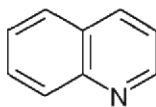


pirrolo[1,2-b]piridazina  
(pirrolo[1-2,b]piridazinilo)

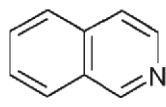


imidazo[1,2-c]pirimidina  
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)

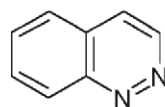




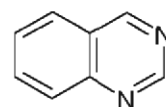
quinolina  
(quinolinilo)



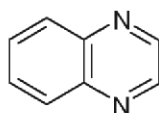
isoquinolina  
(isoquinolinilo)



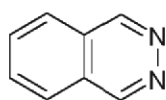
cinolina  
(cinolinilo)



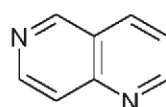
quinazolina  
(azaquinazolina)



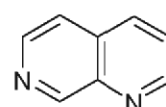
quinoxalina  
(quinoxalinilo)



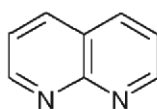
ftalazina  
(ftalazinilo)



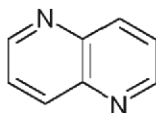
1,6-naftiridina  
(1,6-naftiridinilo)



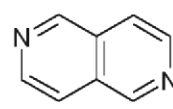
1,7-naftiridina  
(1,7-naftiridinilo)



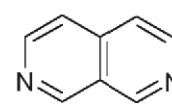
1,8-naftiridina  
(1,8-naftiridinilo)



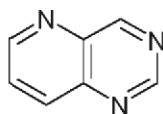
1,5-naftiridina  
(1,5-naftiridinilo)



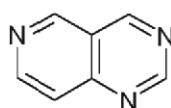
2,6-naftiridina  
(2,6-naftiridinilo)



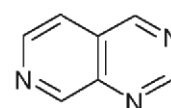
2,7-naftiridina  
(2,7-naftiridinilo)



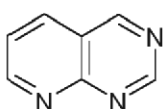
pirido[3,2-d]pirimidina  
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



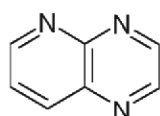
pirido[4,3-d]pirimidina  
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



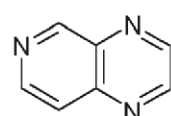
pirido[3,4-d]pirimidina  
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



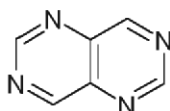
pirido[2,3-d]pirimidina  
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



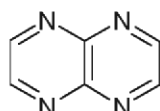
pirido[2,3-b]pirimidina  
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



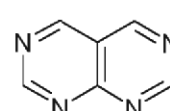
pirido[3,4-b]pirimidina  
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina  
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina  
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



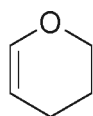
pirimido[4,5-d]pirimidina  
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

5 Los términos "heteroalíclico", "heterociclilo" o "heterocíclico" pueden usarse indistintamente en el presente documento para referirse a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos en el anillo, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como miembro de anillo, en el que el anillo heterocíclico está conectado con la molécula base a través de un átomo del anillo, que puede ser C o N. Los anillos heteroalíclicos pueden estar condensados con uno o más de otros anillos heteroalíclicos o carbocíclicos, cuyos anillos condensados pueden estar saturados o parcialmente insaturados o ser aromáticos. Preferentemente, los anillos heteroalíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembros de anillo, y más preferentemente de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, con la condición de que dichos anillos heteroalíclicos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos. Los grupos heteroalíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo, arilo o heteroarilo. Además, los átomos de N del anillo pueden estar opcionalmente

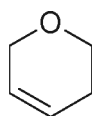
10

5 sustituidos con grupos adecuados para una amina, por ejemplo, sustituyentes alquilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, etc., y los átomos de S del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo (es decir, S(O)<sub>p</sub>, donde p es 0, 1 o 2). Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen grupos heterocíclicos de 3-12 miembros de acuerdo con la definición de la presente memoria. Como se usa en el presente documento, "heterocíclico de 3-12 miembros" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> (donde p es 0, 1, 2) y los átomos restantes del anillo son C. El anillo también puede tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, el anillo no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los sustituyentes en dos átomos de carbono del anillo pueden combinarse para formar un anillo puenteado de 5 o 6 miembros que es carbocíclico o heterocíclico y que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> (donde p es 0, 1 o 2). El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con oxo, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y similares.

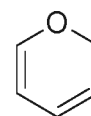
Los ejemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero sin limitación:



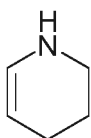
3,4-dihidro-2H-pirano  
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



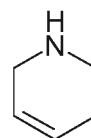
5,6-dihidro-2H-pirano  
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano  
(2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina  
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina  
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados adecuados incluyen, pero sin limitación:



oxirano  
(oxiranilo)



tiarano  
(tiaranilo)



aziridina  
(aziridinilo)



oxetano  
(oxetanilo)



tiatano  
(titanilo)



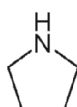
azetidina  
(azetidinilo)



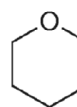
tetrahidrofurano  
(tetrahidrofuranilo)



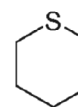
tetrahidrotiofeno  
(tetrahidrotiofenilo)



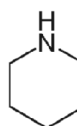
pirrolidina  
(pirrolidinilo)



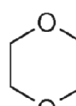
tetrahidropirano  
(tetrahidropiranilo)



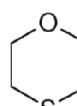
tetrahidrotiopyrano  
(tetrahidrotiopyranilo)



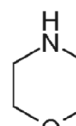
piperidina  
(piperidinilo)



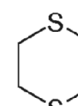
1,4-dioxano  
(1,4-dioxanilo)



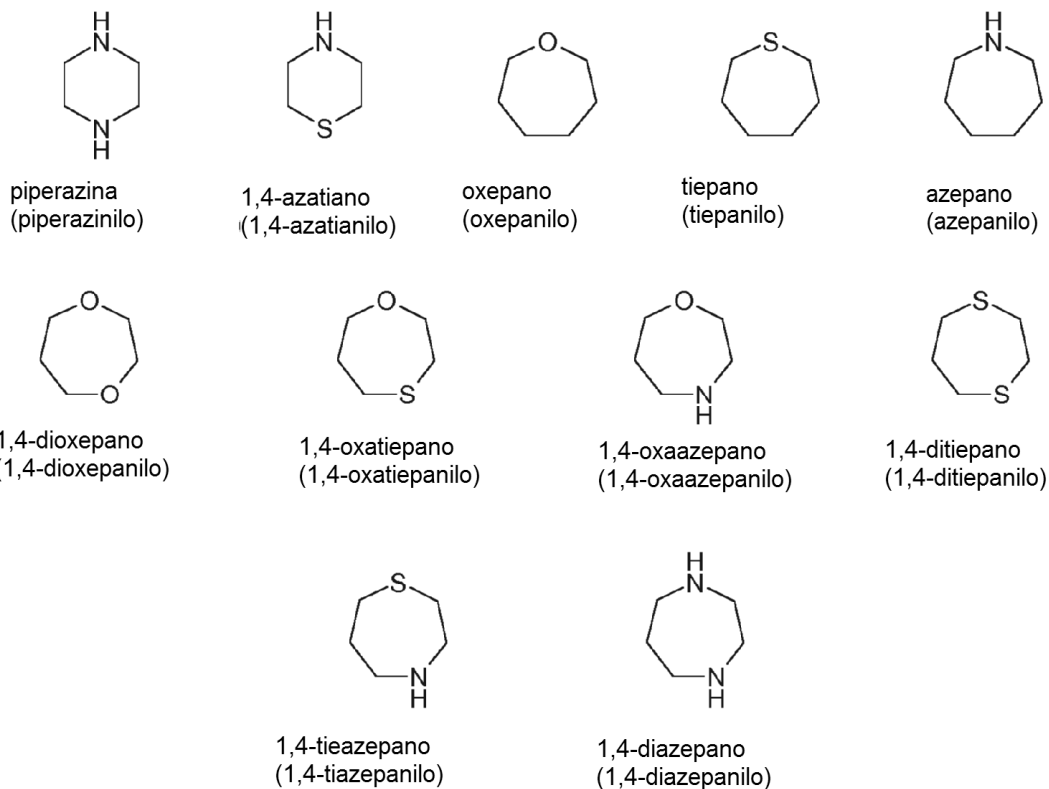
1,4-oxatiano  
(1,4-oxatianilo)



morfolina  
(morfolinilo)



1,4-ditiano  
(1,4-ditianilo)

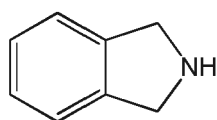


5 En realizaciones frecuentes, los grupos heterocíclico contienen 3-12 miembros de anillo, incluyendo heteroátomos de carbono y no de carbono, y preferentemente 4-6 miembros de anillo. En ciertas realizaciones preferidas, los grupos sustituyentes que comprenden grupos heterocíclicos de 3-12 miembros se seleccionan entre anillos azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido hasta el límite en que dicha sustitución tenga sentido desde el punto de vista químico.

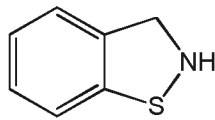
Se entiende que por lo general no más de dos átomos de N, O o S están conectados secuencialmente, excepto cuando un grupo oxo esté unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo, o en el caso de ciertos anillos heteroaromáticos, tales como triazina, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, y similares.

10 El término "heterociclilalquilo" puede usarse para describir un grupo heterocíclico del tamaño especificado que está conectado con la molécula base a través de un enlazador alquileo de la longitud especificada. Típicamente, dichos grupos contienen un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido unido a la molécula base a través de un enlazador alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando así se indica, dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos en la porción alquileo con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para grupos alquilo y en la porción heterocíclica con grupos descritos como adecuados para anillos heterocíclicos.

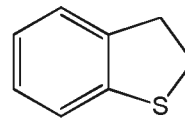
20 Como se usa en el presente documento, "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo monocíclico con todos los miembros carbono o policíclico de anillo condensado de 6 a 12 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos de grupos arilo son fenilo y naftalenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes en átomos de carbono adyacentes en el anillo de un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> pueden combinarse para formar un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amino y halógeno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> (donde p es 0, 1 o 2) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amino y halógeno. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracénilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento. Los ejemplos adicionales de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene dos átomos de carbono en el anillo que forman un anillo heterocíclico o carbocíclico condensado incluyen, pero sin limitación:



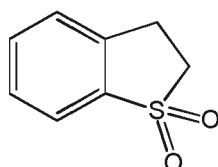
isoindolinilo



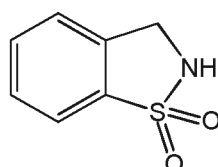
2,3-dihidrobenczo[d]isotiazolilo



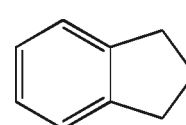
2,3-dihidrobenczo[b]tiofenilo



1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno



1,1-dióxido de 2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol



2,3-dihidro-1H-indenilo

Los restos arilo, heteroarilo y heteroalíclico descritos en el presente documento como opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en el resto arilo, heteroarilo o heterociclilo, hasta el límite en que dicha sustitución tenga sentido desde el punto de vista químico y se mantenga la aromaticidad en el caso de anillos arilo y heteroarilo. Los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos contienen típicamente de 1 a 5 sustituyentes opcionales, en algunas ocasiones de 1 a 4 sustituyentes opcionales, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes opcionales, o más preferentemente de 1 a 2 sustituyentes opcionales.

Un "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un hidrocarburo aromático por eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono del núcleo. En realizaciones frecuentes, el anillo arileno es un arileno 1,2-disustituido o 1,3-disustituido. El anillo arileno del resto arileno puede estar opcionalmente sustituido en posiciones de valencia abierta con grupos adecuados para un anillo arilo, hasta el límite en que dicha sustitución esté indicada. Preferentemente, el anillo arileno es un anillo arileno C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo, un resto 1,2-fenileno o 1,3-fenileno.

De forma análoga, un "heteroarileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical bivalente obtenido a partir de un anillo heteroaromático por eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos carbonos o átomos de nitrógeno del núcleo. En realizaciones frecuentes, el anillo heteroarileno es un heteroarileno 1,2-disustituido o 1,3-disustituido. El anillo heteroarileno del resto heteroarileno está opcionalmente sustituido con grupos adecuados para un anillo heteroarilo, hasta el límite en que dicha sustitución esté indicada. Preferentemente, el anillo heteroarileno es un anillo heteroarileno de 5-12 miembros, más preferentemente un anillo heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para anillos arilo, heteroarilo y heteroalíclico incluyen, pero sin limitación: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y halo, =O, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, o heteroarilo de 5-12 miembros, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR<sup>x</sup>, =NR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, donde cada R<sup>x</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada uno de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido como se define adicionalmente en el presente documento.

En realizaciones típicas, la sustitución opcional en anillos arilo, heteroarilo y heteroalíclico incluye uno o más sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>x</sup>, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo

de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros); en los que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de ellos contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y en los que cada uno de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros) que se describe como un sustituyente opcional o es parte de R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y N-pirrolidinilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico puenteado o condensado, que está conectado con la molécula base a través de un átomo de carbono del anillo cicloalquilo. Típicamente, los grupos cicloalquilo de la invención contienen de 3 a 12 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>"), preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno, adamantano y similares. Los grupos cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo. Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillo condensado, con todos los miembros carbono, de 3 a 6 átomos de carbono.

"Cicloalquilalquilo" puede usarse para describir un anillo cicloalquilo, típicamente un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que está conectado con la molécula base a través de un enlazador alquileo, típicamente un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos cicloalquilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo carbocíclico y el enlazador, y típicamente contienen 4-12 átomos de carbono ("cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>"). Por lo tanto, un grupo ciclopropilmetilo es un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub> y un ciclohexiletilo es un grupo cicloalquilalquilo C<sub>8</sub>. Los grupos cicloalquilalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos en las porciones cicloalquilo y/o alquileo con los mismos grupos que se han descrito en el presente documento como adecuados para grupos alquilo.

Un grupo "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se describe en el presente documento que está unido a la molécula base a través de un alquileo o de un enlazador similar. Los grupos arilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el enlazador. Por lo tanto, un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C<sub>7</sub> y un feniletilo es un arilalquilo C<sub>8</sub>. Típicamente, los grupos arilalquilo contienen 7-16 átomos de carbono ("arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>"), en los que la porción arilo contiene 6-12 átomos de carbono y la porción alquileo contiene 1-4 átomos de carbono. Dichos grupos también pueden representarse como alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente que está unido a la molécula base a través de un enlazador alquileo, y se diferencia de "arilalquilo" en que al menos un átomo del anillo del resto aromático es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. En algunas ocasiones, los grupos heteroarilalquilo se describen en el presente documento de acuerdo con el número total de átomos no hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el enlazador combinados, excluyendo los grupos sustituyentes. Por lo tanto, por ejemplo, puede hacerse referencia a piridinilmetilo como un heteroarilalquilo "C<sub>7</sub>". Típicamente, los grupos heteroarilalquilo no sustituidos contienen 6-20 átomos no hidrógeno (incluyendo átomos de C, N, S y O), en los que la porción heteroarilo contiene típicamente 5-12 átomos en la porción alquileo que contiene típicamente 1-4 átomos de carbono. Dichos grupos también pueden representarse como -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo de 5-12 miembros.

De forma análoga, "arilalcoxi" y "heteroarilalcoxi" se refieren a grupos arilo y heteroarilo, unidos a la molécula base a través de un enlazador heteroalquileo (es decir, -O-alquileo-), en los que los grupos se describen de acuerdo con el número total de átomos no hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el enlazador combinados. Por lo tanto, los grupos -O-CH<sub>2</sub>-fenilo y -O-CH<sub>2</sub>-piridinilo se denominarían grupos arilalcoxi C<sub>8</sub> y heteroarilalcoxi C<sub>8</sub>, respectivamente.

Cuando un grupo arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo o heteroarilalcoxi se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden estar en la porción de enlazador divalente o en la porción arilo o heteroarilo del grupo. Los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción alquileo o heteroalquileo son los mismos que se han descrito anteriormente de forma general para grupos alquilo o alcoxi, mientras que los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción arilo o heteroarilo son los mismos que se han descrito anteriormente de forma general para grupos arilo o heteroarilo de forma general.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Aciloxi" se refiere a un grupo monovalente -OC(O)alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados para alquilo. Por lo tanto, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye un sustituyente -OC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, -OC(O)CH<sub>3</sub>.

"Acilamino" se refiere a un grupo monovalente, -NHC(O)alquilo o -NRC(O)alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados para alquilo. Por lo tanto, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye un sustituyente -NHC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, -NHC(O)CH<sub>3</sub>.

5 "Ariloxi" o "heteroarioloxi" se refiere a -O-ariilo o -O-heteroariilo opcionalmente sustituido, en cada caso en el que el ariilo y el heteroariilo son como se definen adicionalmente en el presente documento.

"Ariilamino" o "heteroariilamino" se refiere a -NH-ariilo, -NR-ariilo, -NH-heteroariilo o -NR-heteroariilo opcionalmente sustituido, en cada caso en el que el ariilo y el heteroariilo son como se definen adicionalmente en el presente documento y R representa un sustituyente adecuado para una amina, por ejemplo, un grupo alquilo, acilo, carbamoilo o sulfonilo, o similares.

"Ciano" se refiere a un grupo -C=N.

"Amino sin sustituir" se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>. Cuando el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en la que cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicliilo, acilo, tioacilo, ariilo, heteroariilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroariilalquilo, que tienen en cada caso el número especificado de átomos y opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, "alquilamino" se refiere a un grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es un resto alquilo y el otro es H, y "dialquilamino" se refiere a -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son ambos restos alquilo, donde los restos alquilo tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Típicamente, los sustituyentes alquilo en aminas contienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, o más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. El término también incluye formas en las que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterocicliilo de 3-12 miembros o heteroariilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales puede estar por sí mismo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento para anillos heterocicliilo o heteroariilo, y puede contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S como miembros de anillo, con la condición de que dichos anillos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede suceder, aunque no es necesario que suceda, y la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia sucede y casos en los que no.

Las expresiones "opcionalmente sustituido" y "sustituido o sin sustituir" pueden usarse indistintamente para indicar que el grupo particular que se describe puede no tener sustituyentes que no sean hidrógeno (es decir, sin sustituir), o el grupo puede tener uno o más sustituyentes no hidrógeno (es decir, sustituido). Si no se especifica lo contrario, el número total de sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma sin sustituir del grupo que se describe, hasta el límite en que dicha sustitución tenga sentido desde el punto de vista químico. Cuando un sustituyente opcional está unido a través de un doble enlace, tal como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles, con lo que el número total de otros sustituyentes que pueden incluirse se reduce en dos. En caso de que se seleccionen sustituyentes opcionales independientemente de una lista de alternativas, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos como un ingrediente activo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un mamífero.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico anticanceroso o un agente paliativo adicional. En algunas de tales realizaciones, el al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anticanceroso como se describe a continuación. En algunas de tales realizaciones, la combinación proporciona un efecto anticanceroso aditivo, mayor que aditivo o sinérgico. En algunas de tales realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos anticancerosos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, agentes inhibidores de la transducción de señales y antiproliferativos.

En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En algunas realizaciones, los procedimientos proporcionados dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) la inhibición de la proliferación de las células cancerosas; (2) la inhibición de la invasividad de las células cancerosas; (3) la inducción de la apoptosis en células cancerosas; (4) la inhibición de la metástasis de células cancerosas o (5) la inhibición de la angiogénesis.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por ALK o por una proteína de fusión EML4-ALK en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para el tratamiento de dicho trastorno. En algunas de tales realizaciones, la proteína de fusión EML4-ALK tiene al menos una mutación.

El término "mamífero" como se utiliza en el presente documento se refiere a un animal humano o no humano clasificado como mamífero. De forma más particular, el término mamífero incluye seres humanos, animales domésticos o de granja, y de investigación, zoológicos, deportivos y animales de compañía, tales como mascotas domésticos y otros animales domesticados que incluyen, pero sin limitación, ganado vacuno, ovejas, hurones, cerdos, caballos, conejos, cabras, perros, gatos y similares. En realizaciones frecuentes, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el término "sujeto" puede utilizarse para referirse a un ser humano. En algunas otras realizaciones, el mamífero es un perro o un gato.

Las proteínas de fusión de ALK de interés particular para la presente invención son las formas mutadas de EML4-ALK. Son de particular interés los compuestos que tienen la capacidad de inhibir a la proteína de fusión EML4-ALK mutante L1196M y la proteína de fusión EML4-ALK mutante C1156Y.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento de los cánceres que incluyen pero sin limitación cánceres del aparato circulatorio, el tracto respiratorio, el aparato digestivo, el tracto genitourinario, de hígado, de hueso, el sistema nervioso, del aparato reproductor, del sistema hematológico, de la cavidad oral, de piel, de glándulas suprarrenales y otros tejidos que incluyen el tejido conectivo y las partes blandas, de retroperitoneo y peritoneo, del ojo, melanoma intraocular y los anejos, de mama, de cabeza y/o cuello, de la región anal, de tiroides, de paratiroides, de glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria y no específica de los ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los aparatos respiratorio y digestivo, y neoplasia maligna secundaria en otros lugares.

De forma más específica, los ejemplos de cáncer cuando se utilizan en el presente documento en conexión con la presente invención incluyen un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón, preferentemente carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), linfoma, preferentemente linfoma anaplásico de células grandes, neuroblastoma o cáncer de partes blandas tal como tumor miofibroblástico inflamatorio.

A menos que se indique lo contrario, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos e hidratos de los mismos, y a solvatos e hidratos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales de adición de base de los compuestos de una de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto precursor. La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden presentarse en los compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

Por ejemplo, los compuestos de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a mamíferos, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después, simplemente convertir de nuevo este último en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos de base de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse a

partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo un ácido mineral u orgánico apropiado a la solución.

Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de los que forman sales de adición de ácido no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales de acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butina-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilatolato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etil-succinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexina-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenil butirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, piro-sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos anteriormente mencionados.

Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales base farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Estas sales también se pueden preparar tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y luego evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente en presión reducida. Alternativamente, también pueden prepararse mezclando conjuntamente soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y luego evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferentemente cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la completitud de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanamonio inferior y otras sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y sales hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando juntos soluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los expertos en la materia entenderán que los compuestos de la invención en forma de base libre que tienen una funcionalidad básica pueden convertirse en las sales de adición de ácido tratando con un exceso estequiométrico del



ácido apropiado. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden reconvertirse a la base libre correspondiente tratando con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio, típicamente en presencia de disolvente acuoso y a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 100 °C. La forma de base libre puede aislarse por medios convencionales, tales como la extracción con un disolvente orgánico. Además, las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden intercambiarse aprovechando las solubilidades diferenciales de las sales, las volatilidades o la acidez de los ácidos, o tratando con la resina de intercambio iónico apropiadamente cargada. Por ejemplo, el intercambio puede verse afectado por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un ligero exceso estequiométrico de un ácido de un pK inferior que el componente ácido de la sal de partida. Esta conversión se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y el punto de ebullición del disolvente que se utiliza como medio para el procedimiento. Los intercambios similares son posibles con sales de adición de bases, típicamente a través de la intermediación de la forma de base libre.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, pueden prepararse por uno o más de los siguientes procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de la invención con el ácido o base adecuado;
- (ii) retirando un grupo protector ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de la invención o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de la invención a otra por reacción con un ácido o base apropiados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está débilmente unido, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención pueden formar complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de tales complejos, véase Haleblan, J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8):1269-1288, la divulgación se incorpora en el presente documento en su totalidad.

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a compuestos de la invención incluyen referencias a sales y solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la invención como se han definido anteriormente, incluyendo todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen en lo sucesivo en el presente documento y compuestos marcados isotópicamente de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden formar profármacos. Por lo tanto, determinados derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) en el que el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazando el hidrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- (ii) en el que el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazando el hidrógeno con alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y
- (iii) en el que el compuesto contiene una funcionalidad de amina primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR en el que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazando uno o ambos hidrógenos con aun grupo lábil de manera adecuada metabólicamente, tal como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

- 10 Finalmente, determinados compuestos de la invención pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros de los compuestos de la invención.

También se desvelan metabolitos de compuestos de la invención, esto es, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen

- 15 (i) en el que el compuesto de la invención contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo (-CH<sub>3</sub> → -CH<sub>2</sub>OH);
- (ii) en el que el compuesto de la invención contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR → -OH);
- (iii) en el que el compuesto de la invención contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR<sup>12</sup> → -NHR<sup>1</sup> o -NHR<sup>2</sup>);
- 20 (iv) en el que el compuesto de la invención contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR<sup>1</sup> → -NH<sub>2</sub>);
- (v) en el que el compuesto de la invención contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph → -PhOH); y
- (vi) en el que el compuesto de la invención contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH<sub>2</sub> → COOH).

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en el presente documento pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña sólida (▬) o una cuña discontinua (⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En estos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto, significa indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

- 40 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas del presente documento pueden incluir isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricos).
- 45 También se incluyen sales de adición de ácido o de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d- lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

- 50 Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares, que comprende cada una un único enantiómero.

- 55 Los compuestos de la invención pueden presentar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en varias formas tautómeras, incluyendo la forma de enol e imina, y la forma de ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautómeras están incluidas dentro del ámbito de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, por lo general predomina un tautómero. Aunque se pueda describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas proporcionadas.

Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos).

- Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando la rotación alrededor de un solo enlace en la molécula se evita, o se ralentiza mucho, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos. La interconversión de los atropisómeros es suficientemente lenta para permitir la separación y el aislamiento en condiciones predeterminadas.
- 5 La barrera de energía a la racemización térmica puede determinarse por el impedimento estérico para la rotación libre de uno o más enlaces que forman un eje quiral.
- Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.
- 10 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).
- Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se convierten en el correspondiente enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por los expertos en la materia.
- 15 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en una forma enriquecida enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano, que contienen del 0 al 50 % de isopropanol, típicamente del 2 al 20 % y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- 20 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), la divulgación de la cual se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.
- 25 "Enantioméricamente pura", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un enantiómero individual y que se describe en términos de exceso enantiomérico (e.e.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 99 %. De forma análoga, "diastereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un diastereómero y que se describe en términos de exceso diastereomérico (e.d.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 99 %.
- 30 "Enantioméricamente pura", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un enantiómero individual y que se describe en términos de exceso enantiomérico (e.e.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual que a aproximadamente 99 %.
- 35 "Diastereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un diastereómero y que se describe en términos de exceso diastereomérico (e.d.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual que a aproximadamente 99 %.
- 40 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en una de las fórmulas proporcionadas, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.
- 45 Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.
- Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos de tejido. Los isótopos tritados, es decir, H, y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y
- 55

Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

- 5 Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin se puede utilizar un secado por microondas o radiofrecuencia.

#### Procedimientos y usos terapéuticos

- 10 La invención proporciona adicionalmente procedimientos y usos terapéuticos que comprenden administrar los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas de tales realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.
- 20

Los compuestos de la invención incluyen un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento, que incluye las fórmulas (V) y (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

- 25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

- 30 En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para la inhibición de la proliferación de células cancerosas en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación celular.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para la inhibición de la invasividad de células cancerosas en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la invasividad celular.

- 35 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para la inducción de la apoptosis en células cancerosas en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inducir apoptosis.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un procedimiento para la inducción de la apoptosis en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer de partes blandas, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales,
- 45 carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma de hipófisis o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 50

- 55 Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas o composiciones de los mismos, son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, que son adecuados para la terapia de numerosos trastornos en los cuales está implicado el receptor ALK y/o una proteína de fusión de ALK, por ejemplo EML4-ALK, o

en los cuales la inhibición de la actividad de ALK puede inducir un beneficio, en particular, el cáncer.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de la invención, o a sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones del mismo, para su uso como un medicamento, y en particular para su uso en el tratamiento de enfermedades en donde la inhibición de la actividad de ALK y/o de una proteína de fusión de ALK, por ejemplo EML4-ALK, puede inducir beneficio, tal como el cáncer.

Otro aspecto adicional de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad inhibidora de ALK para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por ALK, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad inhibidora de EML4-ALK para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por EML4-ALK, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas o composiciones de los mismos, son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, los cuales son adecuados para el tratamiento del dolor, incluyendo dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio (que incluye, por ejemplo, dolor de osteoartritis, dolor de artritis reumatoide), dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor posquirúrgico y tipos mixtos de dolor que implican dolor de las vísceras, del tracto digestivo, de estructuras craneales, del aparato locomotor, la columna vertebral, el aparato genitourinario, el aparato cardiovascular y el SNC, incluyendo dolor del causado por cáncer, dorsalgia y dolor bucofacial.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones del mismo, para su uso como un medicamento, y en particular para su uso en el tratamiento del dolor, incluyendo dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio (que incluye, por ejemplo, dolor de osteoartritis, dolor de artritis reumatoide), dolor visceral, dolor nociceptivo incluyendo dolor posquirúrgico y tipos mixtos de dolor que implican dolor de las vísceras, del tracto digestivo, de estructuras craneales, del aparato locomotor, la columna vertebral, el aparato genitourinario, el aparato cardiovascular y el SNC, incluyendo dolor causado por cáncer, dorsalgia y dolor bucofacial.

Un aspecto adicional de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Como consecuencia, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, forma derivada o composición farmacéutica del mismo. De forma más precisa, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de cánceres mediados por ALK en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular los cánceres enumerados anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas, o una composición farmacéutica del mismo.

Otro aspecto de la presente divulgación de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en capecitabina, bevacizumab, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, premetrexed disódico, erlotinib, gefitinib, vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina y carboplatino, en el que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de combinación son eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Preferentemente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de ALK. Preferentemente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos del mutante L1196M de EML4-ALK. Preferentemente, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos del mutante C1156Y de EML4-ALK.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en el presente documento se refiere a la cantidad de un compuesto que se está administrando que aliviará en cierto grado uno o más síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, retardar en cierto grado, preferentemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir en cierto grado (es decir, retardar en cierto grado, preferentemente detener) el crecimiento tumoral o la invasividad tumoral y/o (4) aliviar en cierto grado (o, preferentemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

El término "tratar", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir, el trastorno o afección al cual se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se utiliza en el presente documento, a menos que se

indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se define “tratar” inmediatamente arriba. El término “tratar” también incluye el tratamiento adyuvante o neoadyuvante de un mamífero.

Las expresiones “crecimiento celular anómalo” y “trastorno hiperproliferativo” se usan indistintamente en la presente solicitud.

5 “Crecimiento celular anómalo”, como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). El crecimiento celular anómalo puede ser benigno (no canceroso), o maligno (canceroso). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por la expresión de ALK o de una proteína de fusión de ALK, por ejemplo, EML4-ALK; (2) células benignas o malignas de otras enfermedades proliferativas en las que aparece ALK o una proteína de fusión de ALK; (3) cualquiera de los tumores que proliferan por la activación aberrante de ALK o de la proteína de fusión ALK y (4) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que aparece la activación aberrante de ALK o de la proteína de fusión de ALK.

15 Como se utiliza en el presente documento, “cáncer” se refiere a cualquier crecimiento maligno y/o invasivo o tumor provocado por el crecimiento celular anómalo, que incluye tumores sólidos llamados por el tipo de célula que los forman, neoplasia sanguínea, de médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero sin limitación, sarcomas y carcinomas. Los ejemplos de neoplasia sanguínea incluyen, pero sin limitación, leucemias, linfomas y mieloma. El término “cáncer” incluye, pero sin limitación, un cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se propaga a partir del lugar en el que se inició a otras partes del cuerpo y a la reaparición a partir del cáncer primario original tras la remisión, y un segundo cáncer primario que es un cáncer primario nuevo en una persona con un historial de cáncer previo de distinto tipo del último.

20 Los compuestos de la invención inhiben ALK, y por lo tanto están todos adaptados al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, cáncer) o agente antitumoral (por ejemplo, efecto frente a tumores sólidos) en mamíferos, en particular en seres humanos. En particular, los compuestos de la invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una diversidad de trastornos hiperproliferativos humanos que incluyen tanto el crecimiento celular anómalo maligno como benigno.

25 Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento de cánceres incluyendo, pero sin limitación, los cánceres de:

30 aparato circulatorio, por ejemplo, corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma], mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumor;

35 tracto respiratorio, por ejemplo, la cavidad nasal y el oído medio, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquio y pulmón, tal como el cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el carcinoma broncogénico (adenocarcinoma de células escamosas, microcítico indiferenciado, de células grandes indiferenciado), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

40 aparato gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, liomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, liomiosarcoma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, liomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, liomioma);

45 tracto genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y/o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);

50 hígado, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo, insulinoma y glucagonoma);

55 hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor de células gigantes maligno, cordoma, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

60 sistema nervioso, por ejemplo neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario de SNC, cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);

60 aparato reproductor, por ejemplo, ginecológico, del útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral), ovarios (carcinoma de ovarios [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca,

5 tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma) y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos; placenta, pene, próstata, testículo y otros sitios asociados con los órganos los genitales masculinos; sistema hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno];

10 cavidad bucal, por ejemplo labio, lengua, encía, base de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, cavidad bucal y faringe;

15 piel, por ejemplo melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides; glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y

otros tejidos que incluyen tejido conectivo y partes blandas, retroperitoneo y peritoneo, ojo, melanoma intraocular y los anejos, mama, cabeza y/o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria e inespecífica de ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los aparatos respiratorio y digestivo, y neoplasia maligna secundaria de otros sitios.

20 De forma más específica, los ejemplos de cáncer cuando se utilizan en el presente documento en conexión con la presente invención, incluyen un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (CPM y CPNM), cáncer de la cabeza o cuello, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

25 De forma aún más específica, los ejemplos de cáncer cuando se utilizan en el presente documento en conexión con la presente invención incluyen un cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (CMP y CPNM), cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

30 En una realización de la presente invención las afecciones no cancerosas incluyen tales afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, HPB).

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para la inhibición de la proliferación celular, que comprende poner en contacto células con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de las células.

En otro aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para la inducción de la apoptosis celular, que comprenden poner en contacto células con un compuesto descrito en el presente documento en una cantidad eficaz para inducir apoptosis en las células.

40 “Poner en contacto” se refiere a reunir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la invención y una célula que expresa ALK, de manera tal que el compuesto pueda afectar la actividad de ALK, ya sea de forma directa o indirecta. La puesta en contacto se puede llevar a cabo *in vitro* (es decir, en un entorno artificial tal como, por ejemplo, pero sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo) o *in vivo* (es decir, dentro de un organismo vivo tal como, pero sin limitación, un ratón, rata o conejo.)

45 En algunas realizaciones, las células están en una línea celular, tal como una línea celular de cáncer. En otras realizaciones, las células son un tejido o tumor, y el tejido o tumor puede estar en un mamífero, incluyendo un ser humano.

#### Formas y regímenes de dosificación

50 La administración de los compuestos de la invención puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita la entrega de los compuestos en el sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, la inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), la administración tópica y rectal.

55 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse de forma proporcional según indican las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adaptadas como dosificaciones unitarias para los mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el

efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención están dictadas por, y dependen directamente de, (a) las características exclusivas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de preparación de tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por lo tanto, el experto apreciará, a base de la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan en conformidad con los procedimientos bien conocidos en la técnica terapéutica. Es decir, la dosis máxima tolerable se puede establecer de forma fácil, y también puede determinarse la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, como pueden determinarse las necesidades temporales para la administración de cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque determinadas dosis y regímenes de administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan de ningún modo la dosis y el régimen de administración que pueden proporcionarse a un paciente en la práctica de la presente invención.

Debe indicarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier mamífero particular, los regímenes de dosificación concretos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el buen juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son solo ejemplares y no se pretende que limiten el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse a base de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, los cuales pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el aumento escalonado de la dosis intrapaciente, según determine el experto. La determinación de las dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico es bien conocida en la técnica de interés y se entenderá que el experto en la técnica la abarque una vez provisto de las enseñanzas desveladas en el presente documento.

La cantidad del compuesto de la invención administrada dependerá del mamífero a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del facultativo responsable. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente aproximadamente de 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, representaría aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún más grandes sin provocar ningún efecto secundario nocivo, siempre que tales dosis más grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

#### Formulaciones y rutas de administración

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. La elección del vehículo y/o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco son a menudo útiles para propósitos de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellena. Ejemplos no limitativos de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en el mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, suspensión en solución, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio.



Ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

5 La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración única de dosificaciones precisas.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (que incluyen las rellenas de líquido), masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (que incluyen las mucoadhesivas), óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

20 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden usarse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

25 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución, desintegración rápida, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang and Chen (2001), cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

30 Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

35 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

40 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos están típicamente en cantidades del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes típicamente del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

45 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

50 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % en peso de fármaco, desde aproximadamente el 10 % en peso hasta aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0 % en peso hasta aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de desintegrante y desde aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

55 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las

mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente granuladas en húmedo, en seco o en estado fundido, congeladas en estado fundido o extruidas antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no revestida; o encapsulada.

5 La formulación de comprimidos se describe en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, NY, NY, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X) cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### Administración parenteral

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo micro agujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

25 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o Como una forma desecada a usar en conjunción con un vehículo adecuado, tal como agua estéril, libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia.

30 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

35 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen estents revestidos con fármaco y microesferas de PGLA.

40 Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel oa la mucosa, es decir, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin and Morgan (October 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y micro aguja o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solos, como mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partícula de componente mixto, por ejemplo, Mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como pulverización de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de Un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

55

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o la suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoactivo.

- 5 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se micrómetrosiza hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (típicamente inferior a 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.
- 10 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un rendimiento Modificador tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- 15 Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- 20 Pueden añadirse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico (PGLA)). Las formulaciones de liberación modificada incluyen retardada, sostenida, pulsada, controlada, liberación dirigida y programada.

- 25 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad dosificada. Las unidades de acuerdo con la invención están típicamente dispuestas para administrar una dosis medida o "hojaldré" que contiene un soporte deseado del compuesto de la invención. La dosis diaria total se puede administrar en una dosis única o, más generalmente, como dosis divididas durante el día.
- 30 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, un pesario o un enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea apropiado.

- 35 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micrómetrosizada en solución salina estéril isotónica, ajustada al pH. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico unido cruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

- 45 Las formulaciones para la administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

#### Otras tecnologías

- 50 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

- 55 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no de inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo,

diluyente o solubilizante. Los más comúnmente utilizados para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en las Publicaciones PCT n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### Dosificación

5 La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del mamífero que se esté tratando, de la gravedad del trastorno o condición, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y de la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, de manera preferente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con dosis mayores típicamente divididas en varias dosis más pequeñas para administración a lo largo del día. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, como los lactantes y los ancianos.

20 En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la invención, se puede combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, un envase dividido o un envase de lámina dividida. Un ejemplo de un kit de este tipo es el conocido blíster usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit incluye típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con una ayuda de memoria.

#### Terapia de combinación

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anticanceroso), ya sea de forma secuencial o simultánea.

35 Como se indica anteriormente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes anticancerosos adicionales que se describen a continuación. Cuando se utiliza una terapia de combinación, el uno o más de los agentes anticancerosos adicionales pueden administrarse de forma secuencial o simultánea con el compuesto de la invención. En una realización, el agente anticanceroso adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticanceroso adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticanceroso adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) de forma simultánea con la administración del compuesto de la invención.

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la cantidad de un compuesto de la invención, como se define anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiangiogénesis e inhibidores de la transducción de señales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que las cantidades del agente activo y los agentes anticancerosos de combinación, cuando se toman como un todo, son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

50 En una realización de la presente invención, el agente anticanceroso utilizado en conjunción con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un agente antiangiogénesis (por ejemplo, un agente que impide que los tumores desarrollen nuevos vasos sanguíneos). Los ejemplos de agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoyetina, inhibidores de PKC $\beta$ , inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9).

Los agentes antiangiogénesis preferentes incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib

(AG 13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer).

Los agentes antiangiogénesis adicionales incluyen vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasódico (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdato (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) y CP-868.596 (Pfizer).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosine (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko).

Otros ejemplos de agentes antiangiogénesis que pueden utilizarse en conjunción con un compuesto de la invención y con composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) y etoricoxib (Arcoxia™).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™), ketoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenaco (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindaco (Clinoril™), tolmetina (Tolectin™), etodolaco (Lodine™), ketorolaco (Toradol™) y oxaprozina (Daypro™).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™) y PCK 3145 (Procyon).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtide (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatina™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) y ácido zoledrónico (Zometa™).

En otra realización, el agente anticanceroso es un denominado inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, que inhibe los medios por los cuales las moléculas reguladoras que dirigen los procesos fundamentales del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia, se comunican dentro de la célula). Los inhibidores de la transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de quinasas (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasas o inhibidores de serina/treonina quinasas) e inhibidores del ciclo celular. De forma más específica, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la proteína farnesil transferasa, los inhibidores de EGF, de ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, los inhibidores IGF1R, de MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de Raf quinasa, inhibidores de Akt, inhibidores de mTOR, inhibidores de P70S6 quinasa, inhibidores de la ruta de WNT y los denominados inhibidores de quinasas multidirigidos.

Los inhibidores de la transducción de señales preferentes incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™) y PD325901 (Pfizer).

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la transducción de señales que pueden utilizarse en conjunción con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) y Cervene™ (TP 38).

Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vacuna para el cáncer E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724.714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569) y pertuzumab (Omnitarg™).

Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex).

De forma adicional, otros inhibidores de la transducción de señales incluyen XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Universidad de Georgetown) y GI-4000 (Globelmmune).

Otros inhibidores de la transducción de señales incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) y AG 024322 (Pfizer).

La presente invención contempla el uso de compuestos de la invención junto con agentes antineoplásicos clásicos. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, pero sin limitación, moduladores hormonales tales como agonistas

hormonales, antihormonales y de andrógenos, antagonistas de andrógenos y agentes terapéuticos antiestrogénicos, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), agentes de silenciamiento génico o agentes de activación génica, ribonucleasas, proteosómicos, inhibidores de la topoisomerasa I, derivados de la camptotecina, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), inhibidores de la microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso obtenidos de plantas, compuestos de coordinación del platino, agentes terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, agentes de direccionamiento vascular (los ADT) y estatinas.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en la terapia de combinación con un compuesto de la invención, de forma opcional con uno o más de otros agentes, incluyen, pero sin limitación, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestinas, tales como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos de receptores de estrógenos (los MSRE, tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, tesmilifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi)), Reguladores Negativos Selectivos de Receptores de Estrógenos (los RSRE; tales como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también denominada comúnmente como hormona liberadora de la hormona luteinizante) [LHRH] tales como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamida (Casodex), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasteride, epristeride, finasteride, *Serenoa repens*, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida, tamoxifeno, exemestano, anastrozol, fadrozol, formestano, letrozol y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ácido hidroxámico-suberoilánilida (AHSA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloximetilo y PXD-101; Onconasa (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecano, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecano, edotecarin, exatecano (Daiichi), gimatecano, 10-hidroxicamptotecina, irinotecano HCl (Camptosar), lurtotecano, Orathecin (rubitecano, Supergen), SN-38, topotecano, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecano, SN-38, edotecarina, topotecano, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarrubicina, galarrubicina, hidroxycarbamida, nemorrubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarrubicina, pixantrona, procarbazona, rebeccamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaciquona, brostalicina, bendamustina, busulfano, carboquona, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, meclorotamina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxantrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados de platino tales como cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatin, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi), estreptozocina, satraplatino y combinaciones de los mismos.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la invención junto con inhibidores de la dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (glucuronato de trimetrexato)), antagonistas de la purina (tales como 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de la pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), arabinósido de citocina, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal o que incluye la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (incluyendo ocfosfato, estearato de fosfato, formas de liberación sostenida o liposomales), encitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilciclitidina) y otros antimetabolitos tales como eflornitina, hidroxiurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapine, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos utilizados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, de forma opcional con uno o más de otros agentes incluyen, pero sin limitación, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo Taxoprexina, un conjugado de DHA/paclitaxel), cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere, alitretinoína, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma) ácido ibandrónico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™- terapia de radiación), bezaroteno (Targretin™), Tesmilifeno (DPPE - potencia la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira) Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), gadolinio de motexafin (Xcytrin™) Cotara™ (Acm) y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más de otros agentes incluyen, pero sin limitación, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-

6126, TZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol, Novartis), Cerivastatina (Baycol, Bayer), Rosuvastatina (Crestor, AstraZeneca), Lovostatina, Niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

- 5 Otra realización de la presente divulgación de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de mama en un ser humano que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en trastuzumab, tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol y anastrozol.
- 10 En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento del cáncer colorrectal en un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento, mediante la administración de una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) de agentes anticancerosos. Los ejemplos de agentes anticancerosos particulares incluyen los habitualmente utilizados en la quimioterapia adyuvante, tales como FOLFOX, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina (Xeloda), leucovorina y oxaliplatino (Eloxatin). Los ejemplos adicionales de agentes anticancerosos particulares incluyen los habitualmente utilizados en quimioterapia para la enfermedad metastásica, tales como FOLFOX o FOLFOX en combinación con bevacizumab (Avastin) y FOLFIRI, una combinación de 5-FU o capecitabina, leucovorina e irinotecano (Camptosar). Los ejemplos adicionales incluyen 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), apilidina (plitidepsina, Aplidina), Aroplatino, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilo Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symdax), cantuzumab mertansina, capecitabina (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabina (Clofarex), CMD-193, combretastatina, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabina (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarina, EMD-273066, enzastaurina (LY-317615), epotilona B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopiridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecano (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilona, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregirin), Mitomicina, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatino (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-037210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, liposoma SN-38, estibogluconato sódico (EGS), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdato, talomida, TLK-286 (Telcyta), topotecano (Hycamtin), trabectedina (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1 y ZYC300, en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de combinación, son eficaces en el tratamiento del cáncer colorrectal.

- Otra realización de la presente divulgación de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del carcinoma de células renales en un ser humano que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en axitinib (AG 13736), capecitabina (Xeloda), interferón alfa, interleucina 2, bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), talidomida, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de combinación, son eficaces en el tratamiento del carcinoma de células renales.

- Otra realización de la presente divulgación de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del melanoma en un ser humano que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interleucina 2, temozolomida (Temodar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazina (DTIC), carmustina (también conocida como BCNU), Cisplatino, vinblastina, tamoxifeno, PD-325.901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), talidomida, sorafenib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de combinación, son eficaces en el tratamiento del melanoma.

- Otra realización de la presente divulgación de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, pemetrexed disódico (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbina, Irinotecano, Etopósido, Vinblastina, sunitinib (Sutent™) y Paraplatino (carboplatino), en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de combinación, son eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón.

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones de los mismos, también pueden utilizarse como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales a coadministrar a un paciente, para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado, tal como el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, cáncer y

el cáncer. El segundo y más de los agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o composiciones del mismo, o puede seleccionarse de una clase distinta de agentes terapéuticos.

5 Como se utiliza en el presente documento, los términos “coadministración”, “coadministrado” y “en combinación con”, en referencia a los compuestos de la invención y a uno o más de otros agentes terapéuticos, se pretende que signifiquen y se refieren a, e incluyen, lo siguiente:

10 i. la administración simultánea de tal combinación de compuesto (o compuestos) de la invención y el agente terapéutico (o agentes terapéuticos) a un paciente que lo necesite, cuando tales componentes están formulados juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente,

15 ii. la administración sustancialmente simultánea de tal combinación del compuesto (o compuestos) de la invención y del agente terapéutico (o agentes terapéuticos) a un paciente que necesite el tratamiento, cuando tales componentes están formulados separados entre sí en formas de dosificación separadas, las cuales se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente,

20 iii. la administración secuencial de tal compuesto (o compuestos) de combinación de la invención y del agente terapéutico (o agentes terapéuticos) a un paciente que necesite el tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente, con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en distintos tiempos en dicho paciente; y

25 iv. la administración secuencial de tal compuesto (o compuestos) de combinación de la invención y del agente terapéutico (o agentes terapéuticos) a un paciente que necesita el tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada, después de lo cual se administran de forma simultánea, consecutiva y/o solapada en el mismo y/o en distintos momentos a dicho paciente, en donde cada parte puede administrarse por la misma vía o por una vía distinta.

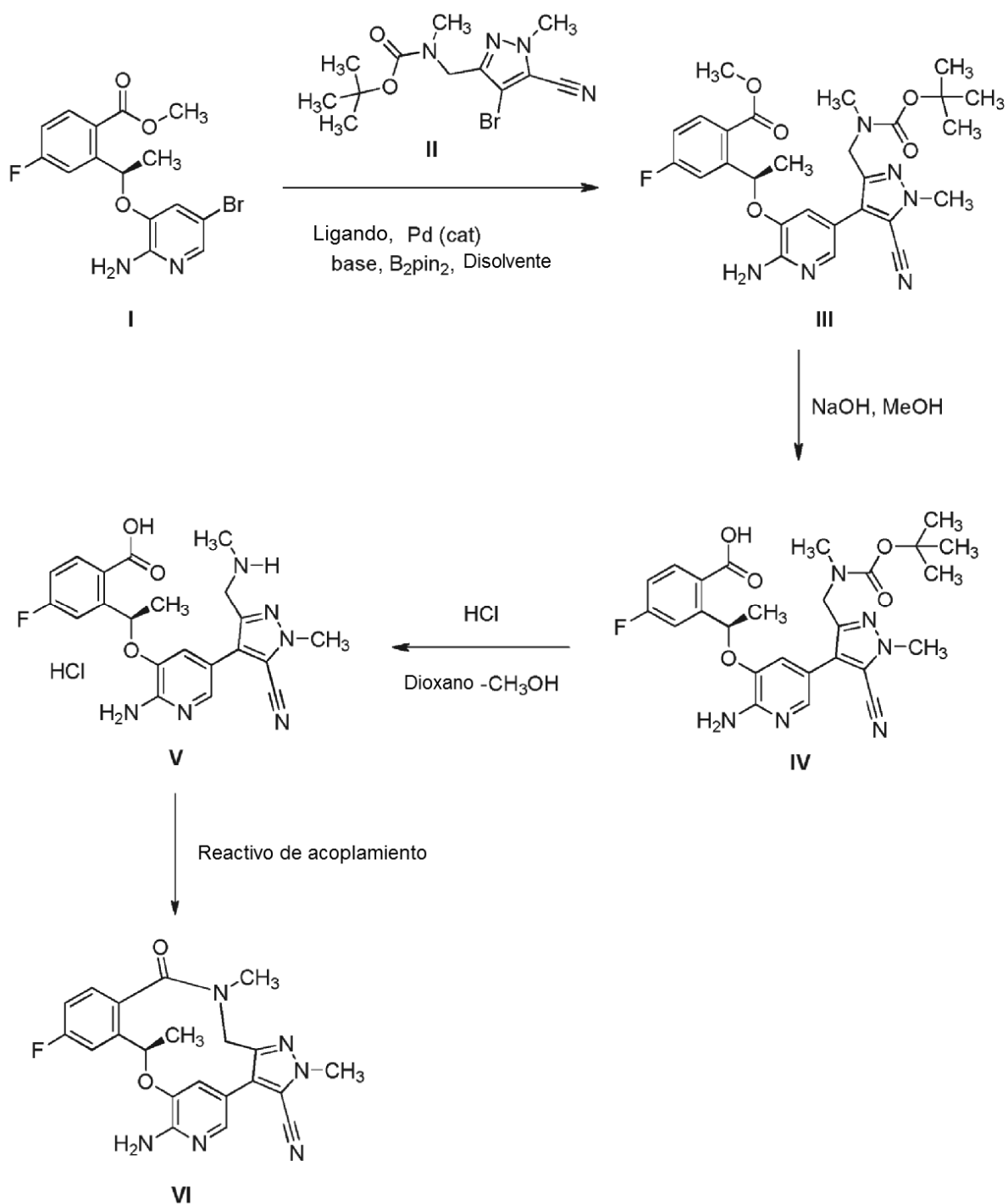
### **Procedimientos sintéticos**

Los compuestos de la invención pueden prepararse por una variedad de procedimientos sintéticos, como se describe y se ilustra adicionalmente en el presente documento. Se entenderá por los expertos en la materia que los siguientes procedimientos generales son representativos y no pretenden ser limitativos.

### 30 **Procedimiento A**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto **VI** se preparan de acuerdo con el **Procedimiento A**.

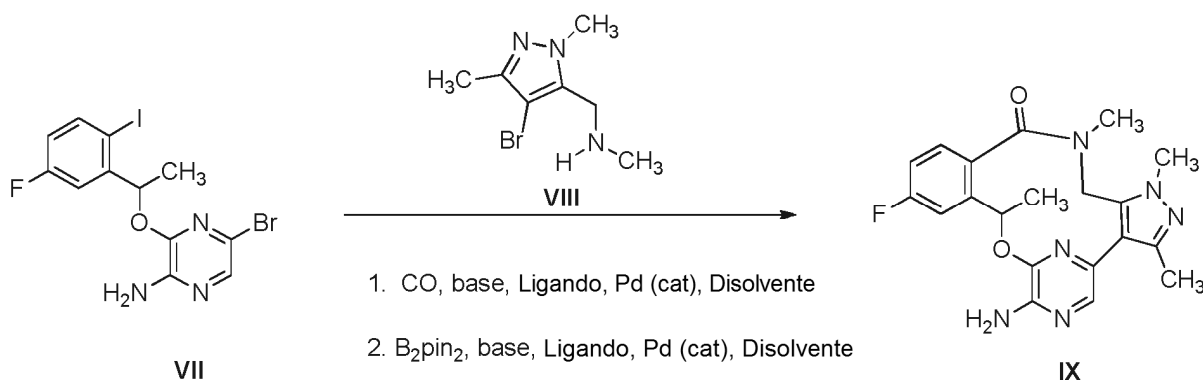




- 5 El haluro de arilo (**I**) puede acoplarse con haluro de arilo (**II**) usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki, en el que el ácido borónico generado *in situ* reacciona con el haluro de arilo para dar el **compuesto (III)**. El grupo éster del compuesto (**III**) puede hidrolizarse usando una base apropiada, tal como hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto (**IV**), y el grupo protector BOC puede retirarse usando HCl o TFA para producir el compuesto (**V**). Finalmente, la formación de la lactama puede lograrse usando el reactivo de acoplamiento apropiado, tal como HATU para producir compuesto (**VI**).

#### Procedimiento B

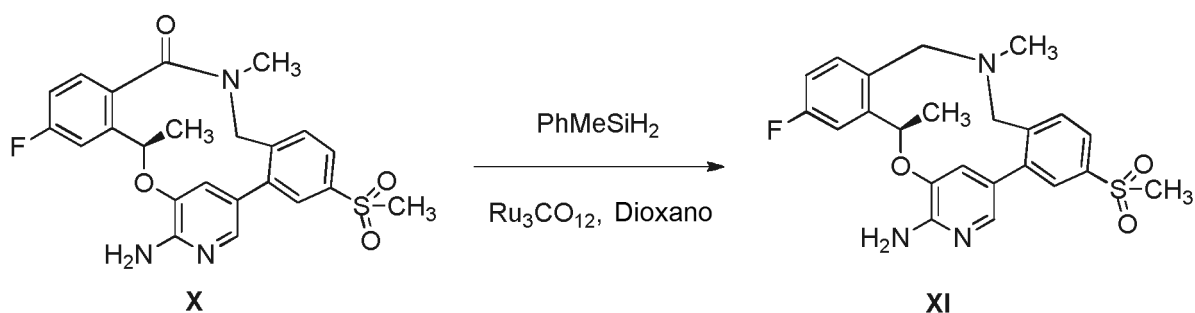
- 10 En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**IX**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento B**.



- 5 En la primera etapa de una secuencia de dos etapas, puede lograrse la carboxamidación regioselectiva de dihaluro de arilo (**VII**) con amina (**VIII**) en presencia de monóxido de carbono y un catalizador y base de paladio apropiados. En la segunda etapa, el acoplamiento de Suzuki de la amida en bruto puede lograrse usando un pinacol éster de diboro y el catalizador y base de paladio apropiados para proporcionar el macrociclo (**IX**).

#### **Procedimiento C**

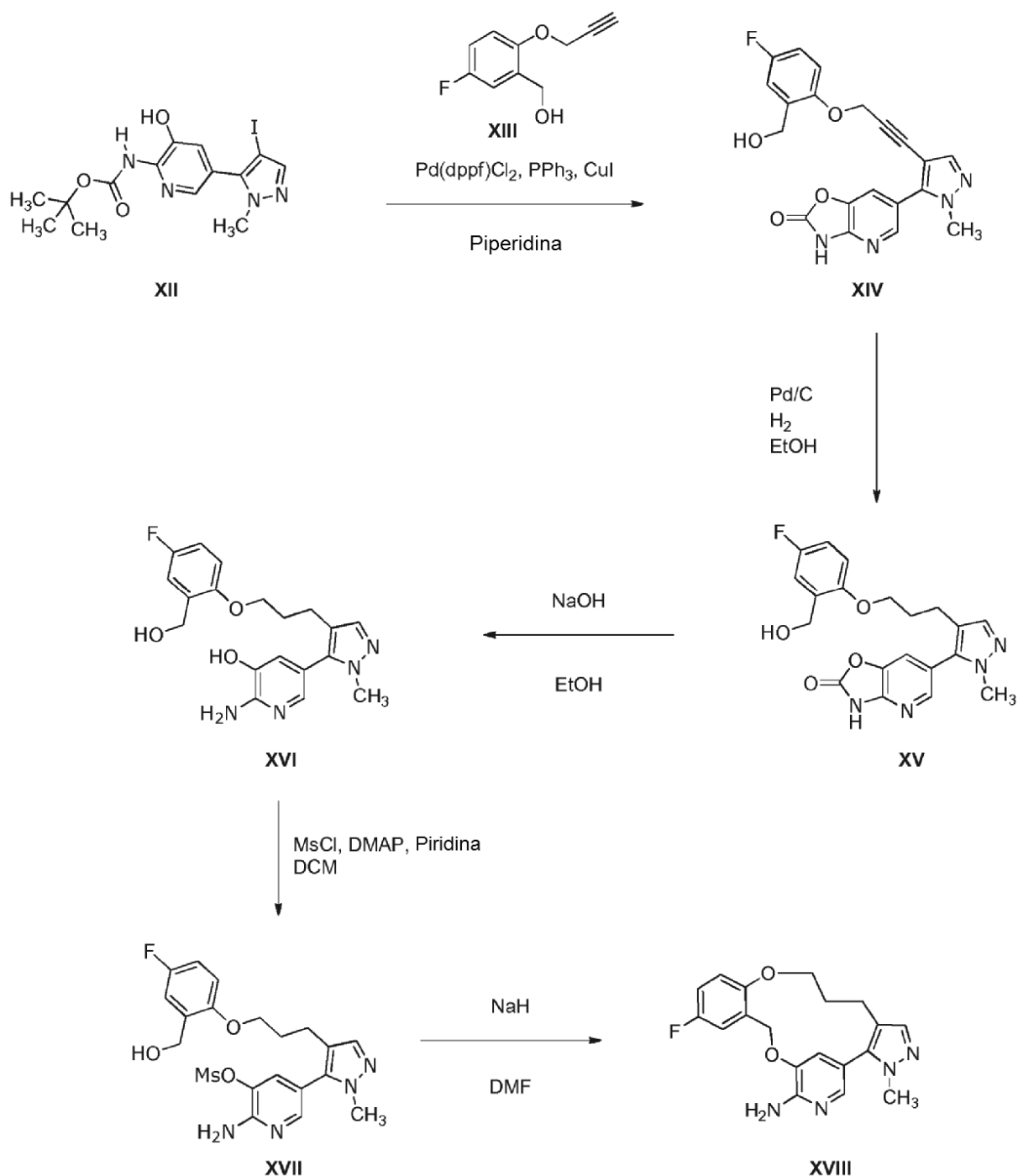
En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XI**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento C**.



- 10 La amida (**X**) se reduce mediante el reactivo de reducción apropiado, tal como un PhMeSiH<sub>2</sub> en presencia de un catalizador de rutenio para dar el **compuesto (XI)**.

#### **Procedimiento D**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XII**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento D**.

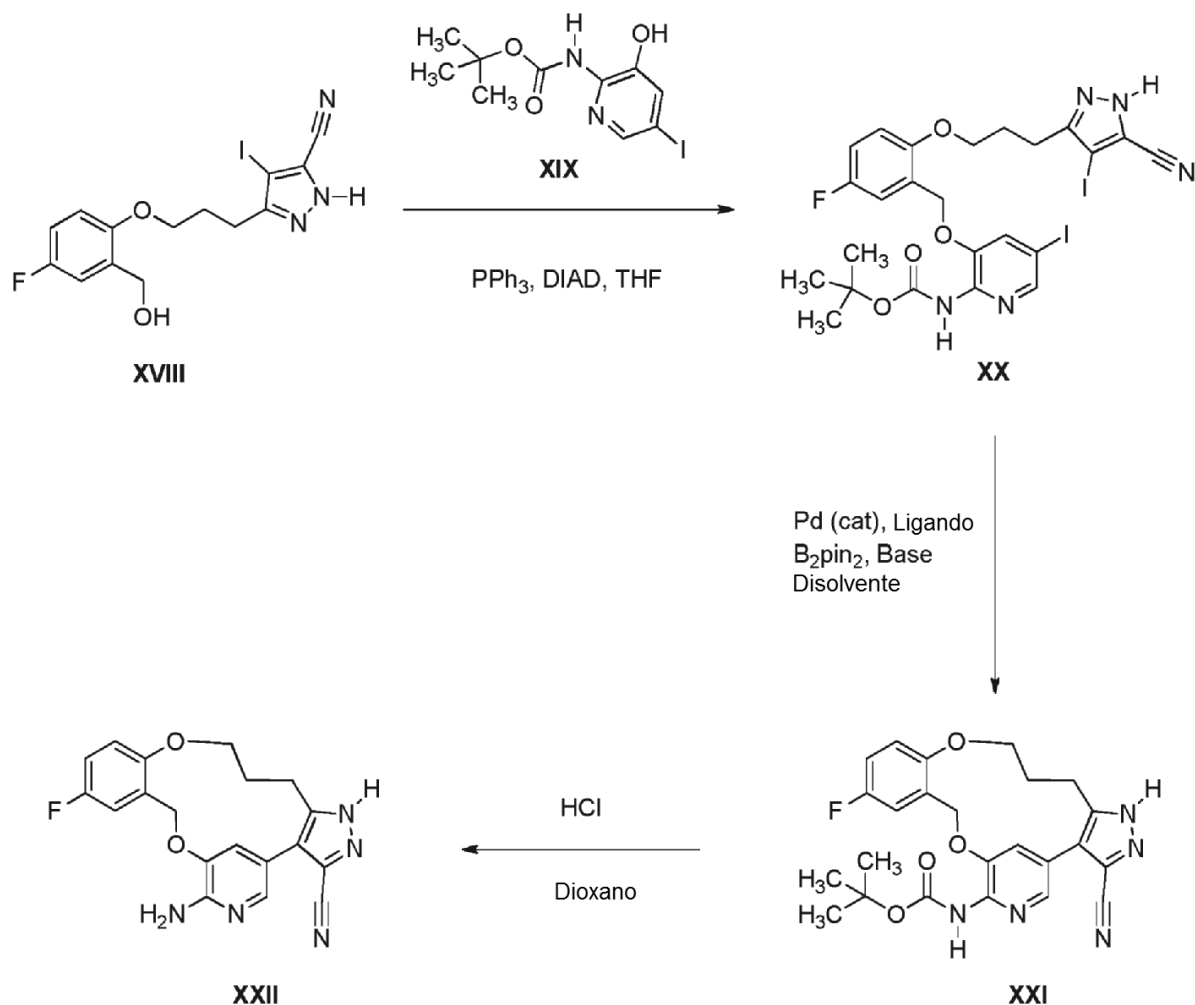


5 El acoplamiento cruzado de Sonagashira entre el haluro de arilo (**XII**) y el alquino (**XIII**) se logra en presencia del catalizador de paladio y cobre apropiado y base para proporcionar el compuesto (**XIV**). El alquino (**XIV**) puede reducirse en una atmósfera de hidrógeno en presencia del catalizador de paladio apropiado para proporcionar el compuesto (**XV**). El compuesto (**XV**) puede desprotegerse usando una base adecuada tal como hidróxido sódico, para proporcionar el compuesto (**XVI**). El grupo hidroxilo del compuesto (**XVI**) puede convertirse a un agente reactivo, seguido de un desplazamiento intramolecular por el fenóxido para generar un **macrociclo (XVIII)**. Por lo tanto, el **compuesto (XVI)** puede tratarse con cloruro de mesilo en presencia de una base para proporcionar el compuesto (**XVII**). La adición de una base adecuada, tal como hidruro sódico, al compuesto (**XVII**) proporciona el macrociclo (**XVIII**).

10

### Procedimiento E

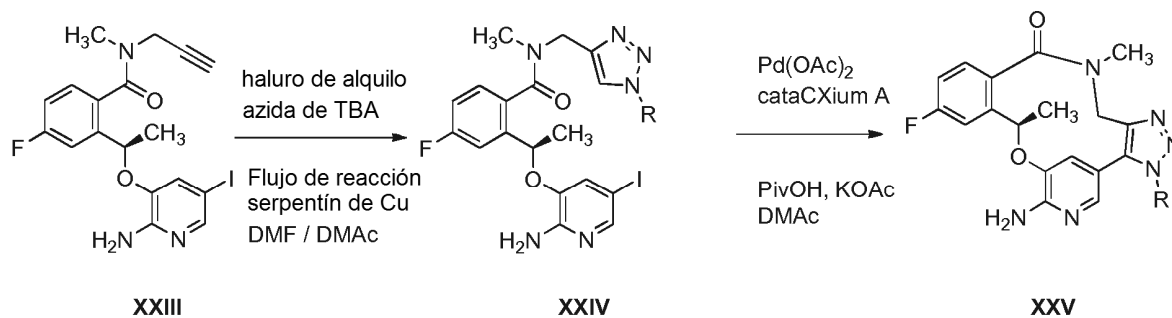
En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XXI**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento E**.



5 El fenol (XIX) puede acoplarse con el compuesto (XVIII) usando las condiciones de Mitsunobu para proporcionar el compuesto (XX). En la segunda etapa, el acoplamiento intramolecular de Suzuki del compuesto (XX) puede lograrse usando pinacol éster diboro y el catalizador de paladio apropiado y una base para proporcionar el macrociclo (XXI). El grupo protector BOC del compuesto (XXI) puede retirarse usando HCl para proporcionar el compuesto (XXII).

**Procedimiento F**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (XXV) se preparan de acuerdo con Procedimiento F.



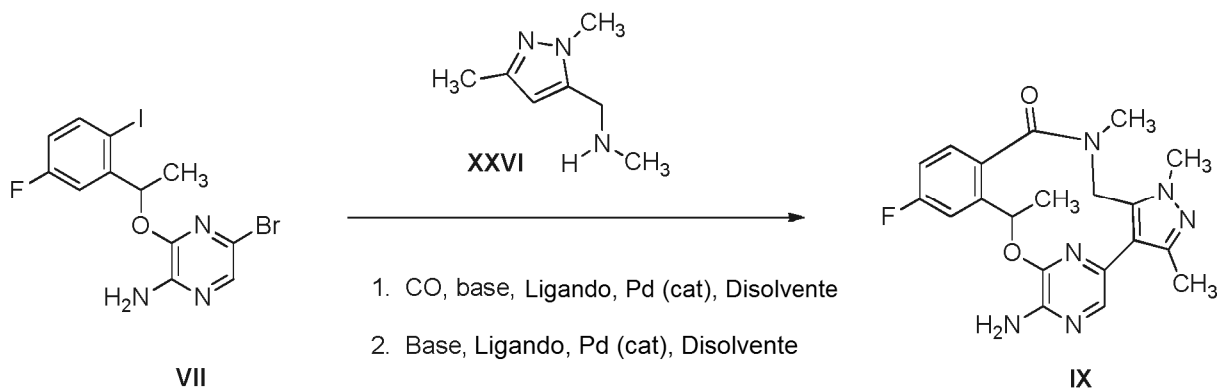
10

Un haluro de alquilo puede convertirse a una azida de alquilo, seguido de la adición del alquino (XXIII) y cobre para proporcionar el compuesto (XXIV). El triazol 1,4-disustituido (XXIV) puede tratarse con un catalizador de paladio para

proporcionar el macrociclo (XXV).

### **Procedimiento G**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (IX) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento G**.

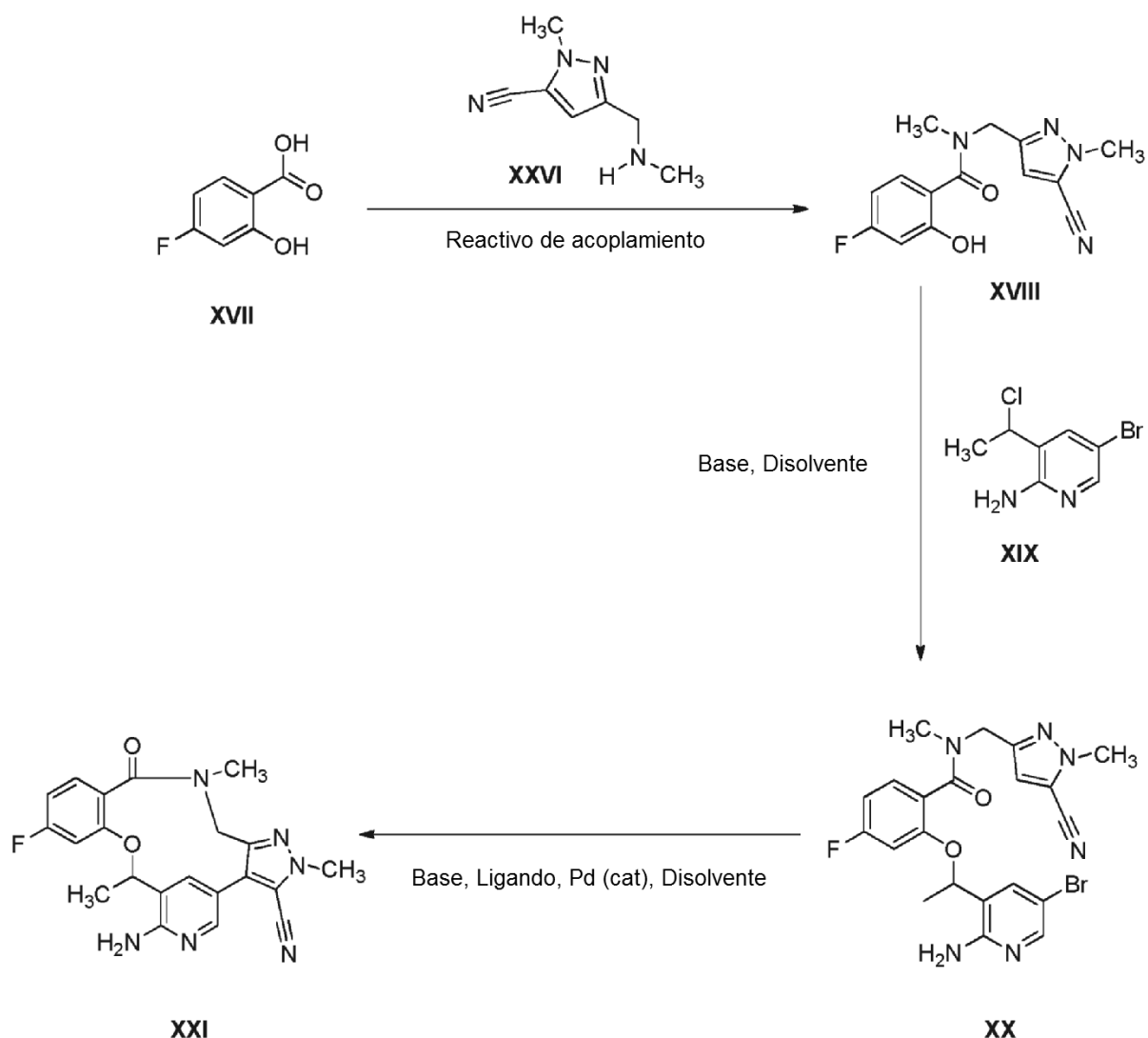


5

En la primera etapa de una secuencia de dos pasos, la carboamidación regioselectiva de dihaluro de arilo (**VII**) puede lograrse con amina (**XXVI**) en presencia de monóxido de carbono y un catalizador y base de paladio apropiados. En la segunda etapa, puede lograrse una reacción de activación de C-H sobre la amida (ya sea cruda o purificada) usando el catalizador de paladio y la base apropiados para proporcionar el macrociclo (**IX**).

### 10 **Procedimiento H**

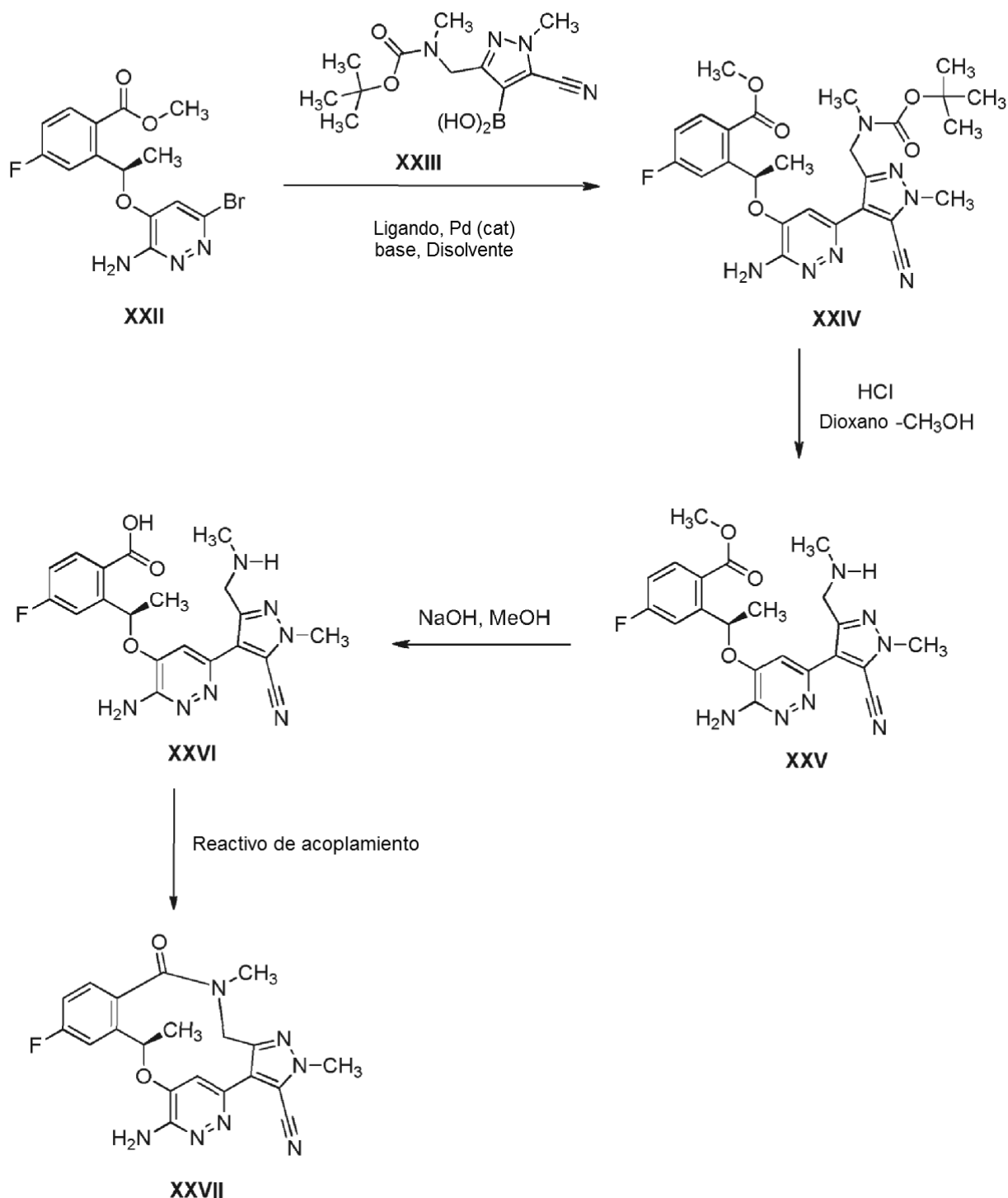
En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XXI**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento H**.



- 5 En la primera de una secuencia de tres etapas, la formación de enlace amida de ácido (**XVII**) y amina (**XVI**) se puede llevar a cabo utilizando un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, para proporcionar el compuesto (**XVIII**). El desplazamiento nucleófilo de (**XVIII**) con el compuesto (**XIX**) para obtener el compuesto (**XX**) puede producirse en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio. En la etapa final, se puede llevar a cabo una reacción de activación de C-H sobre la amida (**XX**) usando el catalizador y la base de paladio apropiados para proporcionar el macrociclo (**XXI**).

#### **Procedimiento I**

- 10 En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XXVII**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento I**.

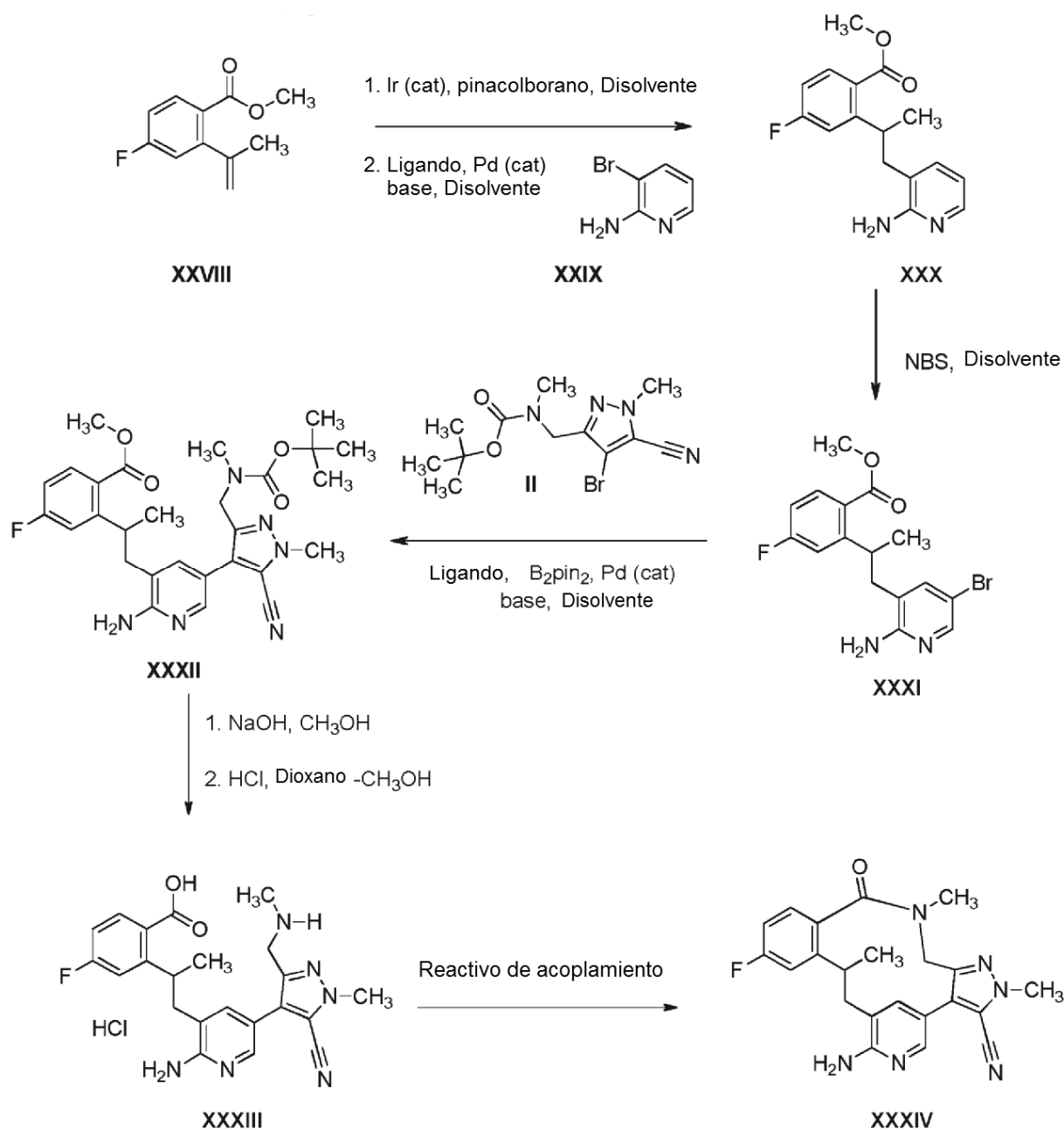


5

El haluro de arilo (**XXII**) puede acoplarse con ácido borónico (**XXIII**) usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto (**XXIV**). El grupo protector BOC puede retirarse usando HCl o TFA para dar el compuesto (**XXV**), y el grupo éster del compuesto (**XXV**) puede hidrolizarse usando una base apropiada, tal como hidróxido de sodio, para proporcionar el compuesto (**XXVI**). La lactama puede lograrse usando el reactivo de acoplamiento apropiado, tal como HATU para dar el compuesto (**XXVII**).

#### **Procedimiento J**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XXXIV**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento J**.

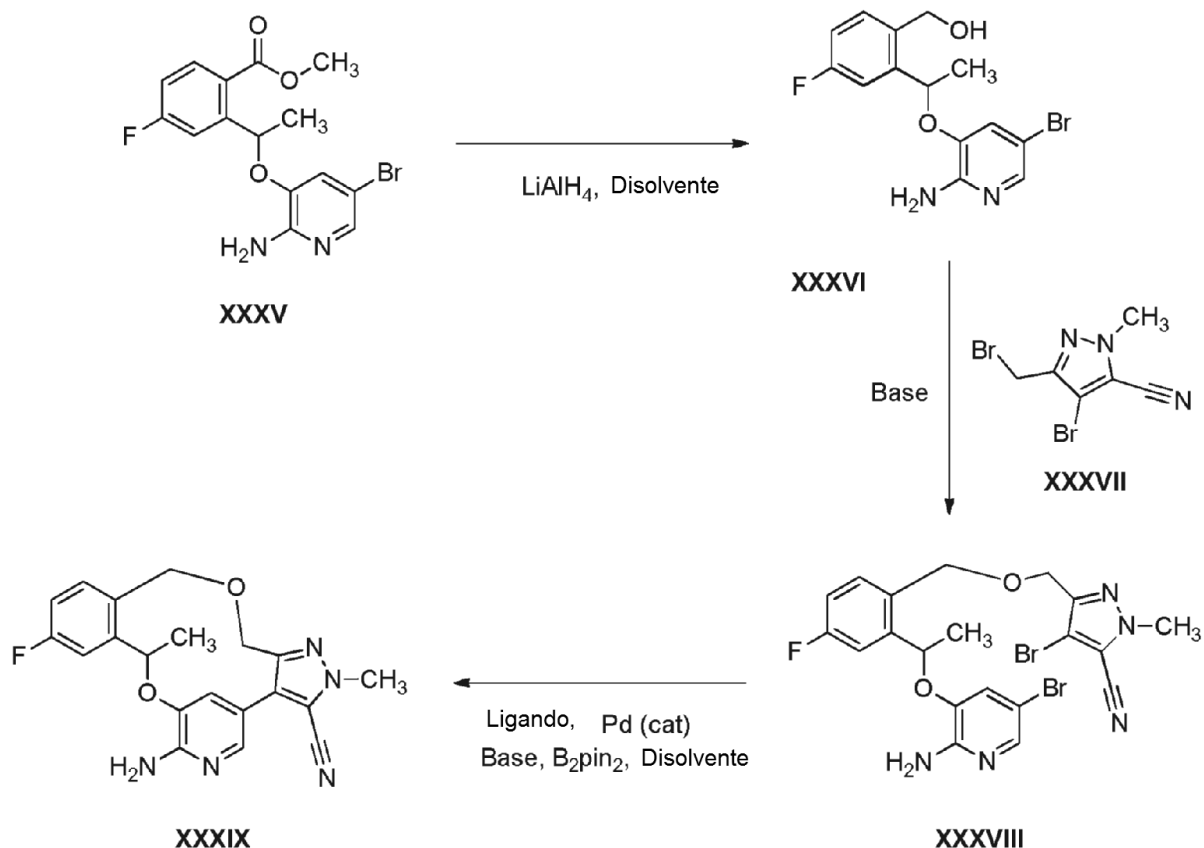


La halogenación regioselectiva del alqueno (**XXVIII**) puede lograrse usando pinacol borano, y un catalizador adecuado. Las especies de boronato formadas pueden acoplarse directamente a un haluro de arilo (**XXIX**) usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto (**XXX**). El haluro de arilo (**XXXI**) puede acoplarse con haluro de arilo (**II**) usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki, en las que el ácido borónico generado *in situ* reacciona con el haluro de arilo para dar el compuesto (**XXXII**). El grupo éster del compuesto (**XXXII**) puede hidrolizarse usando una base apropiada, tal como hidróxido sódico y después sin purificación, puede retirarse el grupo protector BOC usando HCl o TFA para producir el compuesto (**XXXIII**). Finalmente, la formación de la lactama puede conseguirse usando el reactivo de acoplamiento apropiado, tal como HATU para dar el compuesto (**XXXIV**).

#### 10 **Procedimiento K**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**XXXIX**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento K**.

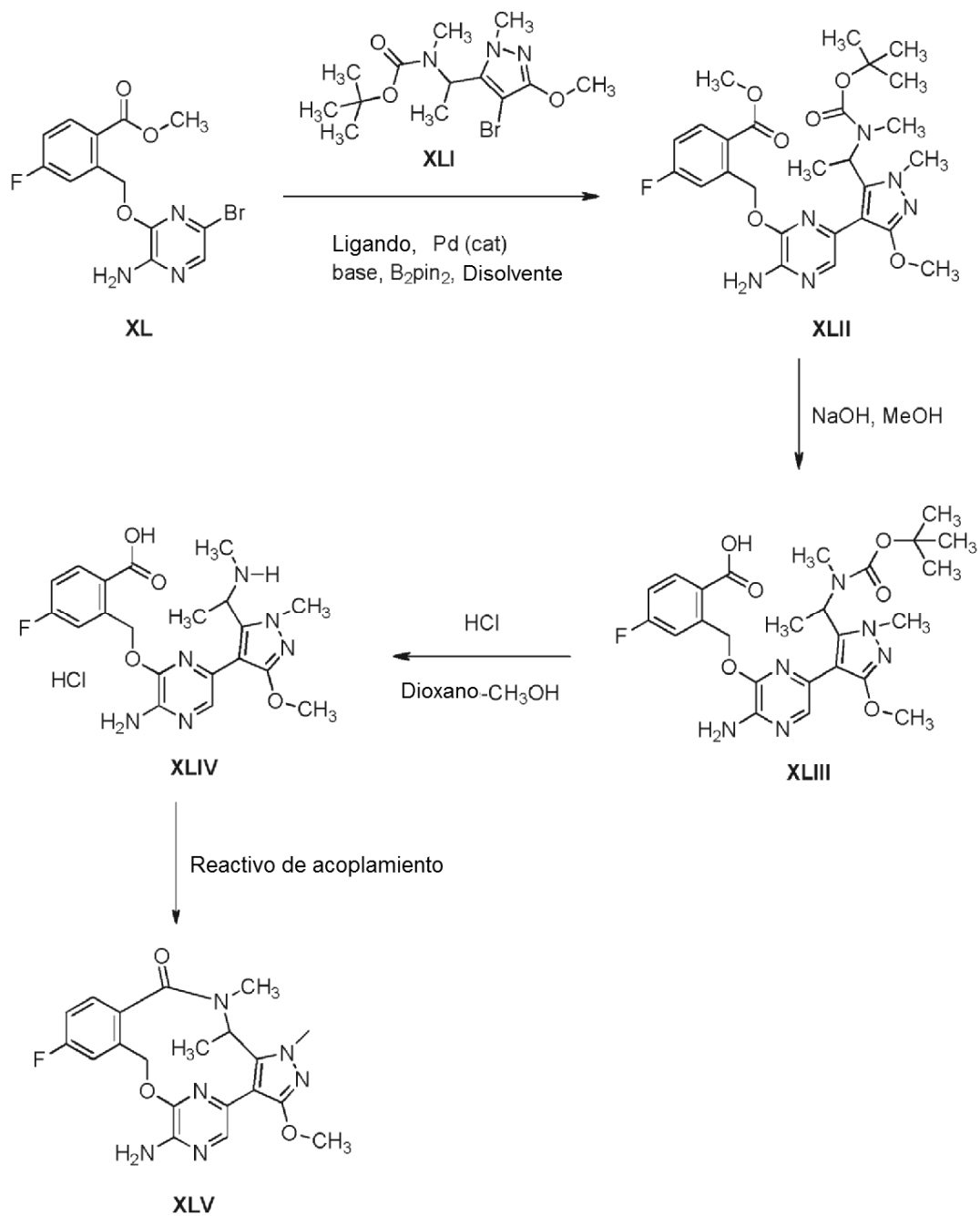




5 La reducción del éster (XXXV) al alcohol (XXXVI) puede lograrse con un agente reductor tal como LAH. La formación de enlaces éter entre alcohol (XXXVI) y haluro de arilo (XXXVII) puede suceder mediada por una base tal como NaH. El dihaluro de arilo (XXXVIII) puede acoplarse de forma intramolecular usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki, en el que el ácido borónico generado *in situ* generado por un haluro reacciona con el otro haluro en la molécula para dar el compuesto (XXXIX).

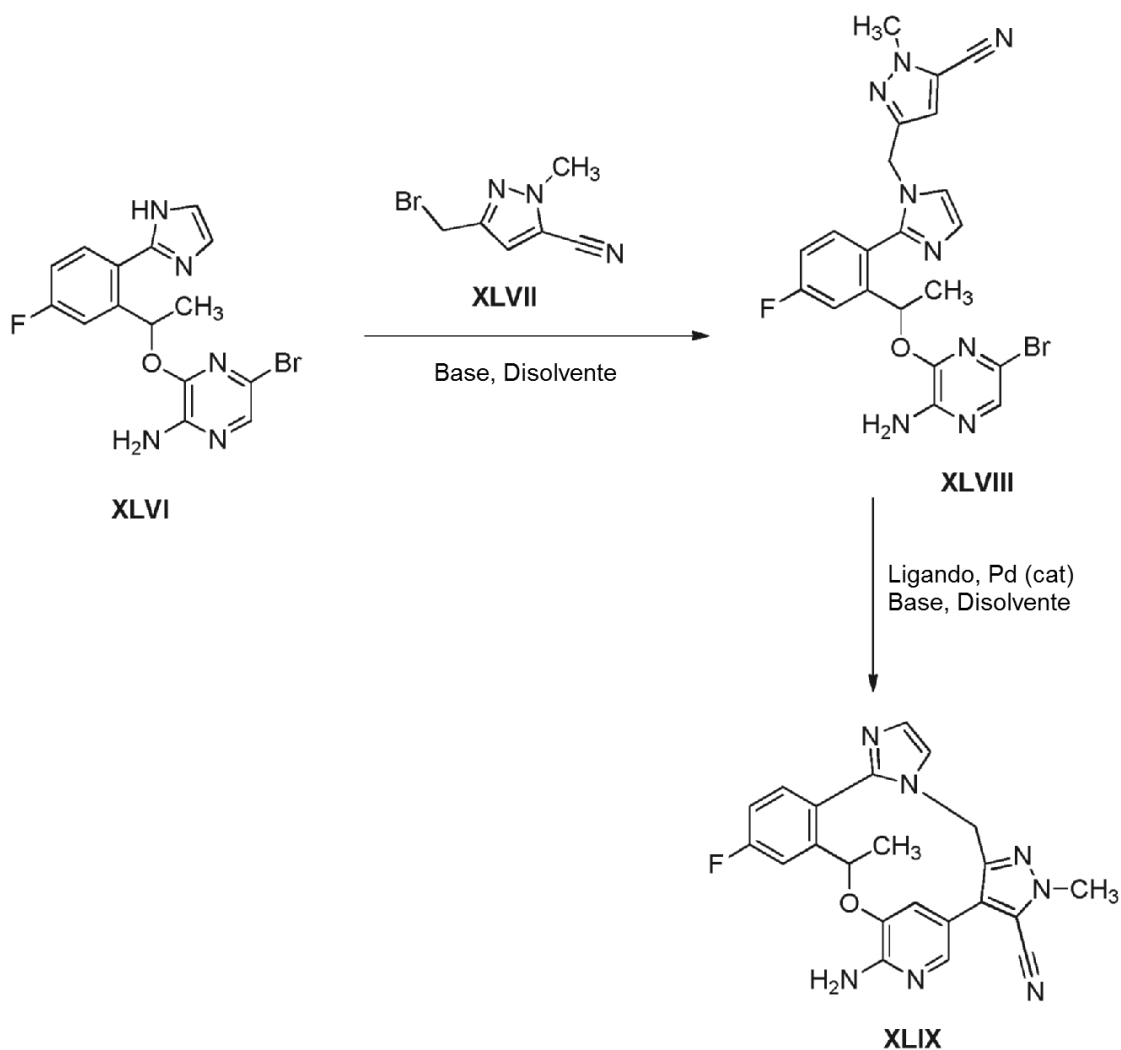
#### Procedimiento L

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (XLV) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento L**.



### Procedimiento M

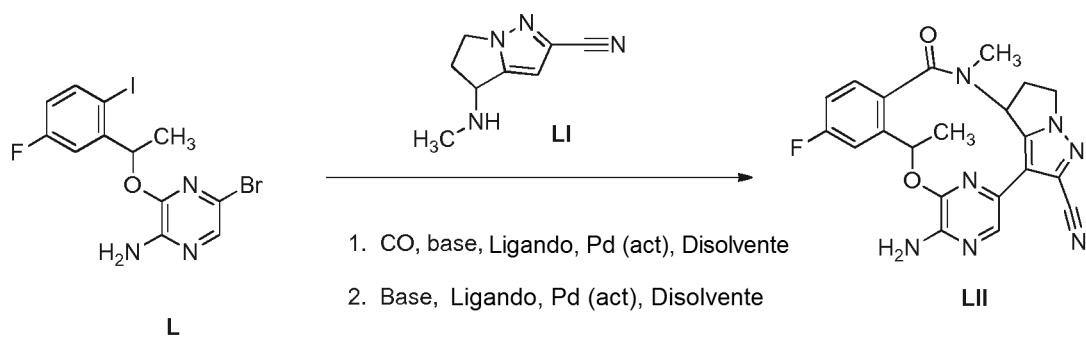
En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (XLIX) se preparan de acuerdo con el Procedimiento M.



El imidazol simétrico (**XLVI**) puede alquilarse con el haluro bencílico (**XLVII**) en presencia de una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ . En la etapa final, una reacción de activación C-H en la amida (**XLVIII**) puede lograrse usando el catalizador de paladio apropiado y una base para proporcionar el macrociclo (**XLIX**).

#### 5 **Procedimiento N**

En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**LII**) se preparan de acuerdo con el **Procedimiento N**.

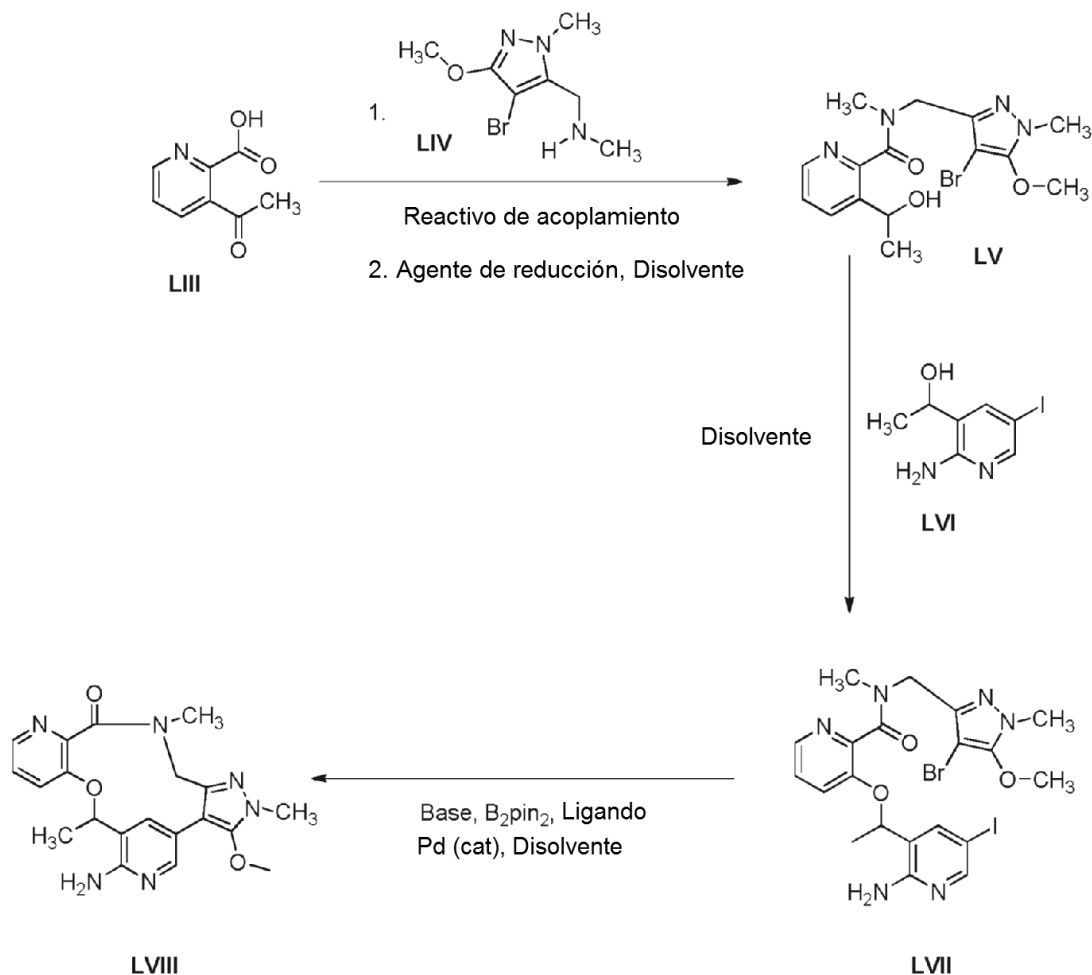


10 En la primera etapa de una secuencia de dos etapas, la carboamidación regioselectiva del dihaluro de arilo (**L**) puede lograrse con una amina bicíclica (**LI**) en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de paladio

apropiado y una base. En la segunda etapa, puede lograrse una reacción de activación de C-H en la amida (ya sea en bruto o purificada) usando el catalizador de paladio apropiado y una base para proporcionar el macrociclo (**LII**).

### Procedimiento O

- 5 En un procedimiento sintético general, los compuestos de la estructura general representada por el compuesto (**LVIII**) se preparan de acuerdo con **Procedimiento N**.



- 10 La formación del enlace amida entre el ácido (**LIII**) y la amina (**LIV**) puede lograrse usando un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU. La reducción posterior de la funcionalidad de acetofenona al alcohol (**LV**) puede lograrse usando un reactivo tal como NaBH<sub>4</sub>. La formación del enlace de éter entre (**LV**) y el alcohol (**LVI**) puede lograrse usando metodología, tal como una reacción de Mitsunobu para dar el compuesto (**LVII**). El dihaluro de arilo (**LVII**) puede acoplarse de una manera intramolecular usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki, en el que el ácido borónico generado *in situ* generado por un haluro reacciona con el otro haluro en la molécula para dar el compuesto (**LVIII**).

- 15 Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de la invención anteriormente descrito, puede ser necesario proteger las posibles funciones reactivas que no se desean reaccionar y, en consecuencia, escindir dichos grupos protectores. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse procedimientos de protección y desprotección, tales como los descritos por T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Inter-Science Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

- 20 Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida utilizados en los procedimientos anteriores son convencionales y reactivos apropiados y condiciones de reacción para su rendimiento o preparación, así como procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la materia en referencia a los precedentes de la bibliografía y los ejemplos y preparaciones de la presente. Los compuestos de la invención, así como los intermedios para la preparación de los mismos se pueden purificar de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

25

**Ejemplos**

Las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación, ilustran la invención y la divulgación. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1 ilustran la invención. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. La cromatografía en columna rápida se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729) "F<sub>r</sub>" representa la distancia recorrida por un compuesto dividido por la distancia recorrida por el frente de disolvente sobre una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y no se corrigieron. La RMN se llevó a cabo utilizando un espectrómetro de RMN Varian-Unity Inova de 400 MHz o un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. La espectroscopía de masas se llevó a cabo usando un espectrómetro de masas de electropulverización cuadrupolar simple Finnigan Navigator o un espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI

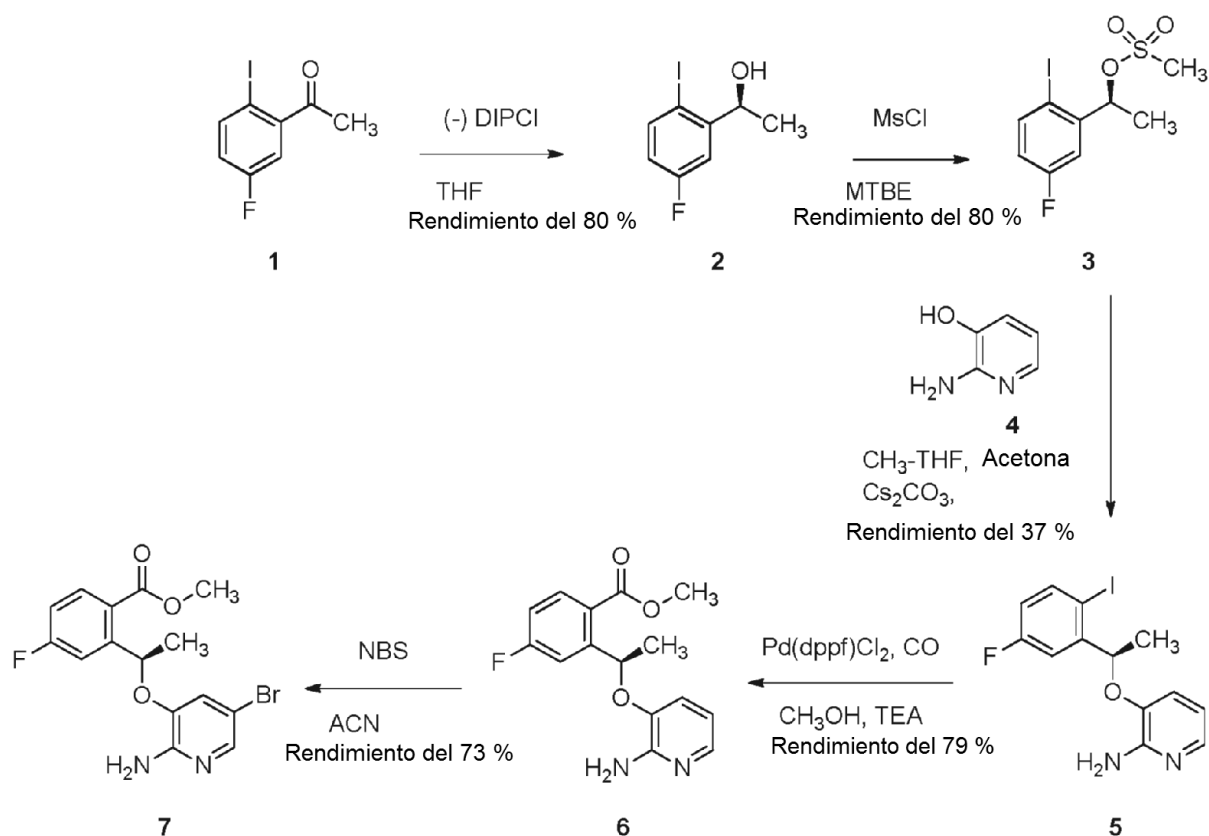
Cuando se indique que los compuestos se prepararon de la manera descrita para una Preparación o Ejemplo anterior, el experto en la materia apreciará que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de reactivos y las temperaturas de reacción pueden ser modificados para cada reacción específica y que pueden ser, sin embargo, necesarios o deseables para emplear diferentes condiciones de tratamiento o purificación.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

"Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Ph" significa fenilo, "Boc", "BOC", "t-Boc", o "t-BOC" significa *tert*-butoxicarbonilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "TEA", "NEt<sub>3</sub>" o "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "MeTHF" significa metiltetrahidrofurano, "MeOH" significa metanol, "DMSO" significa dimetilsulfoxido, "CDCl<sub>3</sub>" significa deuterated cloroformo, "TBME" or "MTBE" significa metil t-butil éter, "DMF" significa dimetil formamida, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "dppf" significa difenilfosfina ferroceno, "DME" significa etilenglicol dimetil éter, "TLC" significa cromatografía de capa fina, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "h", "hr" o "hrs" significa horas, "min." o "mins." significa minutos, "DCM" o "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" significa cloruro de metileno, "Et<sub>2</sub>O" significa éter dietílico, "CL-EM" o "CLEM" significa cromatografía líquida-espectrometría de masas, "EM" significa espectrometría de masa, "t<sub>a</sub>" o "TA" significa temperatura ambiente, "NBS" significa N-bromosuccinimida, "MeCN" o "CH<sub>3</sub>CN" significa acetonitrilo, "salmuera" significa cloruro sódico acuoso saturado, "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "APCI" significa ionización química a presión atmosférica, "CD<sub>3</sub>OD" significa metanol deuterado, "(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO" significa deuterated dimetilsulfóxido, "δ" significa desplazamiento químico, "d" significa doblete, "DAD" significa detector de rayos de diodos, "g" significa gramos, "ESCI" significa ionización química por electronebulización, "HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión, "LRMS" significa espectro de masas de baja resolución, "M" significa molar, "m" significa múltiplete, "mg" o "mgs" significa miligramos, "MHz" significa mega hercio, "ml" significa mililitros, "μl" significa microlitros, "mmol" significa milimoles, "mol" significa moles, "RMN" significa resonancia magnética nuclear, "c" significa cuarteto, "Tr" significa tiempo de retención, "s" significa singlete, "t" significa triplete, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "MeMgBr" significa bromuro de metil magnesio, "DMSO-d<sub>6</sub>" significa dimetilsulfóxido deuterado, "DIBAL" o "DIBAL-H" significa hidruro de diisobutilaluminio, "CH<sub>3</sub>I" significa yoduro de metilo, "ppm" significa partes por millón, "mCPBA" significa ácido meta-cloroperóxibenzoico, "DIPCI" significa β-clorodiisopinocampfenilborano (DIP-Chloride®), "N<sub>2</sub>" significa gas nitrógeno, "MeI" significa yoduro de metilo, "NBS" significa N-bromosuccinimida, "NIS" significa N-yodosuccinimida, "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropil, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "HOBt" significa hidroxibenzotriazol, "EDCI" significa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "CDI" significa 1,1'-carbonyldiimidazol, "DMS" significa sulfuro de dimetilo, "DIEA", "DIPEA" o "base de Hunig" significa *N,N*-diisopropiletilamina, "MsCl" significa cloruro de metanosulfonilo, "AIBN" significa azobisisobutironitrilo, "cataCXium" significa di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina, "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "AgOTf" significa sal de plata del ácido trifluorometanosulfónico, "TFAA" significa ácido trifluoroacético, "cartucho SCX" significa cartucho de columna de intercambio catiónico fuerte y "DMAc" significa dimetilacetamida

**Preparación de los intermedios sintéticos**

**Preparación de 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato de (R)-metilo (7).**

**Etapas 1:**

Una solución de (-)-DIPCI (57,1 g, 178 mmol) en THF (100 ml) se enfrió de -20 to -30 °C. Después se añadió gota a gota una solución del **compuesto 1** (31,3 g, 119 mmol) en THF (100 ml), mediante un embudo de adición (30 min de adición). La reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 2 h, la reacción se enfrió a -30 °C y se añadió otra porción de (-)-DIPCI (38,0 g, 119 mmol). Después de 30 min, la reacción se dejó calentar a TA y después de 1 h, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se volvió a disolver en MTBE (200 ml). Una solución de dietanolamina (31 g, 296 mmol) en etanol/THF (15 ml/30 ml) se añadió mediante un embudo de adición, a la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se observó la formación de un precipitado de color blanco. La suspensión se sometió a reflujo durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los líquidos madre se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc (7:3, 200 ml) y se filtró de nuevo. Este procedimiento se repitió hasta que no se observaron más sólidos, después, los líquidos se concentraron. El aceite final de color amarillo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/EtOAc- 99:1 a 96:4). El aceite incoloro resultante se purificó adicionalmente mediante recristalización en heptanos, para dar el **compuesto 2** alcohol (25 g, rendimiento del 80 %, pureza del 99 % y ee del 96 %) en forma de cristales de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 6,74 (ddd, 1 H), 4,99 - 5,04 (m, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 1,44 (d, 3 H). CLEM-ES: Sin ionización, Pureza del %. CG quiral (columna CP-Chirasil-DexnCB): ee del 96 %; Tr (menor) 17,7 minutos y Tr (mayor) 19,4 minutos.

**Etapas 2:**

Una solución del **compuesto 2** (22 g, 83 mmol) en MTBE (350 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota trietilamina (23 ml, 166 mmol) seguido de cloruro de mesilo (9,6 ml, 124 mmol). Después, la reacción se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los licores madre se concentraron al vacío para dar el **compuesto 3** (35 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,82 (ddd, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H). CLEM-ES sin ionización.

**Etapas 3:**

Una suspensión de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 g, 201 mmol) y el **compuesto 4** (13,3 g, 121 mmol) en CH<sub>3</sub>-THF (600 ml) y acetona (300 ml) se agitó a TA durante 30 minutos, después se calentó a 40 °C antes de la adición gota a gota de una solución del **compuesto 3** (34,4 g, 80 mmol) en CH<sub>3</sub>-THF (300 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se dejó agitar a 75 - 80 °C durante 24 h. Después la reacción se filtró a través de celite con MTBE, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con ciclohexano/EtOAc (9:1 to 1:1) para dar el **compuesto 5** (14,3 g, rendimiento del 39 %, ee del 90 %) en forma

de un sólido de color blanco. Después, los sólidos se volvieron a cristalizar a partir de heptano/EtOAc para dar el **compuesto 5** (10,8 g, rendimiento del 37 %, ee del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (dd, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,75 (ddd, 1 H), 6,44 - 6,51 (m, 2 H), 5,34 - 5,39 (m, 1 H), 4,73 (s a, 2 H), 1,61 (d, 3 H). CLEM-ES *m/z* 359 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC (Chiralpak IC 4,6 x 250 mm): ee del 95 %; Tr (menor) 10,4 minutos; Tr (mayor) 14,7 minutos; eluyente: Heptano al 80 %/IPA al 20 % con DEA al 0,2 %, 0,7 ml/min.

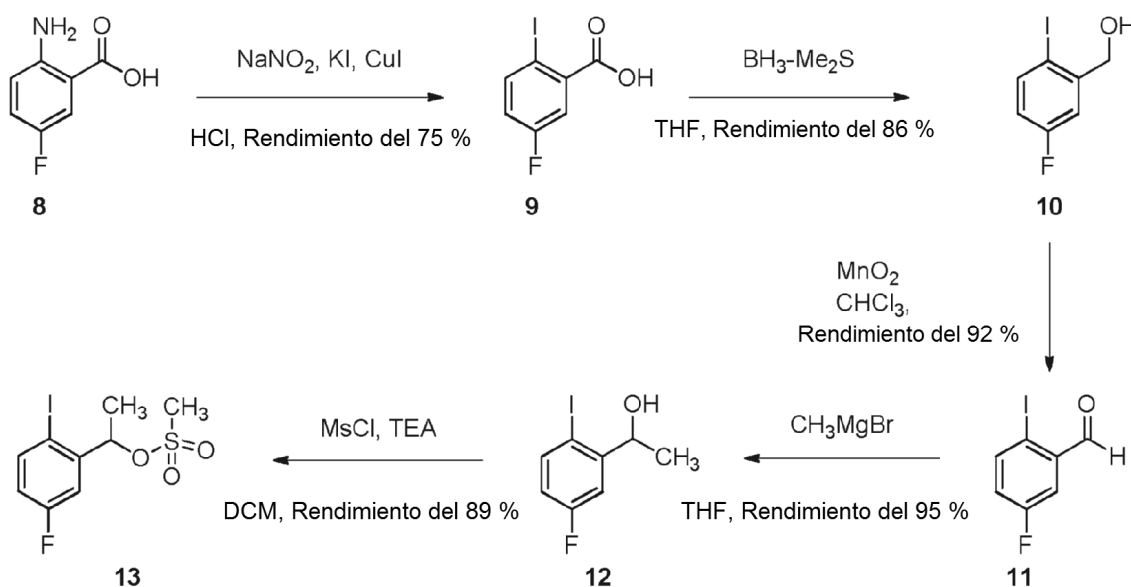
#### Etapa 4:

El **compuesto 5** (20 g, 57 mmol) se disolvió en metanol (300 ml), y secuencialmente se trató con trietilamina (15,4 ml, 113 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (4,1 g, 5,7 mmol). Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas, en una atmósfera de monóxido de carbono a 689,48 KP (100 psi). La CLEM indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y el filtrado se evaporó hasta un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con acetato de etilo del 50 % al 75 % en ciclohexano, que proporcionó el **producto 6** puro en forma de un sólido de color rojo ladrillo (13,0 g, rendimiento del 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (d, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,75 (s a, 2 H), 6,32 (c, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 7,00 (ddd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 8,03 (dd, 1 H). CLEM ES *m/z* 291 para [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

El **compuesto 6** (13,0 g, 45 mmol) se disolvió en acetonitrilo (195 ml) y se enfrió a <10 °C en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota NBS (7,9 g, 45 mmol) a la mezcla de reacción enfriada en forma de una solución en acetonitrilo (195 ml), controlando la temperatura interna para asegurar que no se elevara por encima de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos. La TLC (1:1 ciclohexano/acetato de etilo) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (400 ml), y se lavó con NaOH acuoso 2 M (2 x 300 ml) y una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico (300 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta un aceite de color rojo (17,6 g). El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice, que eluyó con acetato de etilo del 10 % al 50 % en ciclohexano, que dio el **compuesto 7** (12,0 g, rendimiento del 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (d, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,74 - 4,81 (s a, 2 H), 6,33 (c, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 7,03 (ddd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,06 (dd, 1 H). CLEM ES *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. Una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 100 mm, 5 micrómetros) se eluyó con MeOH al 10 % (DEA al 0,1 %) en CO<sub>2</sub> a 12 MPa (120 bar). Un caudal de 5,0 ml/min dio el isómero menor Tr 0,6 minutos y el isómero mayor Tr 0,8 minutos (ee del 99 %). Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -92,4 grad. (c=1,5, MeOH).

#### Preparación de metanosulfonato de 1-(5-fluoro-2-iodofenil)etilo (11).



#### Etapa 1:

A una solución del **compuesto 8** (25 g, 0,162 mol) en una solución 2 N de HCl (350 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (11,2 g, 0,16 mol) en H<sub>2</sub>O (150 ml) mientras que se mantenía la temperatura entre 0 - 5 °C.

Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 90 minutos. Después, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de yoduro potásico (53 g, 0,32 mol) y yoduro de cobre (I) (15,2 g, 0,081 mol) en H<sub>2</sub>O (150 ml) con la temperatura mantenida a ~5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas después de que la TLC (EtOAc) indicará que la reacción se completó. La mezcla se filtró y la torta se secó. El residuo se diluyó con MTBE (500 ml), se sometió a reflujo durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el **compuesto 9** en forma de un sólido de color amarillo (30 g, rendimiento del 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,04 - 8,00 (m, 1 H), 7,59 - 7,56 (m, 1 H), 7,08 - 7,03 (m, 1 H).

#### Etapa 2:

10 A una solución del **compuesto 9** (67 g, 0,26 mol) en THF anhidro (500 ml) se le añadió gota a gota una solución de BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> (50,9 ml, 0,51 mol, 1,0 M) en THF seco (150 ml) a 0 °C en N<sub>2</sub>. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se sometió a reflujo durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1/1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (300 ml). Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (50/1 a 25/1) y dio el **compuesto 10** en forma de un sólido de color blanco (55 g, rendimiento del 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 - 7,66 (m, 1 H), 7,20 - 7,17 (m, 1 H), 6,72 - 6,67 (m, 1 H), 4,57 (d, 2 H), 1,98 (t, 1 H).

#### Etapa 3:

20 A una mezcla del **compuesto 10** (55 g, 221 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (500 ml) se le añadió MnO<sub>2</sub> (115 g, 1,33 mol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 10 : 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **compuesto 11** en forma de un sólido de color amarillo (50 g, rendimiento del 97 %).

#### Etapa 4:

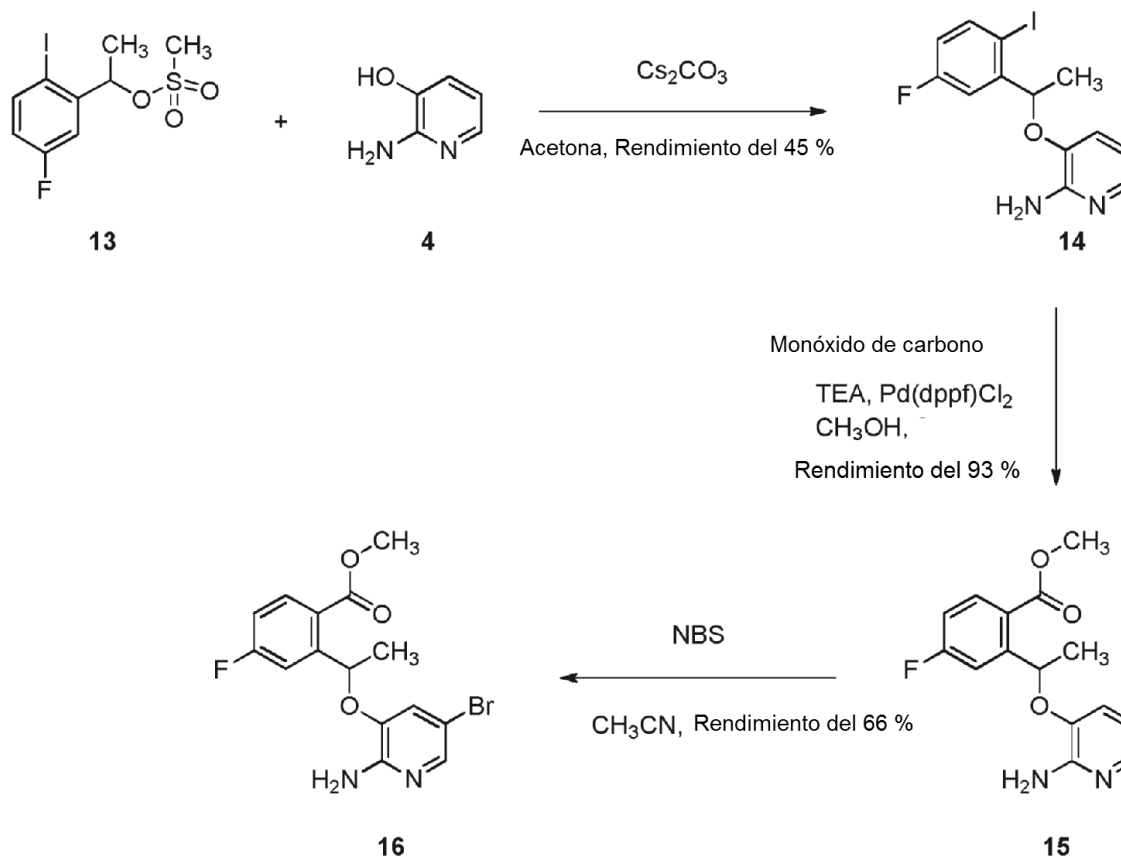
25 A una solución del **compuesto 11** (50 g, 200 mmol) en THF anhidro (500 ml) se le añadió gota a gota CH<sub>3</sub>MgBr (200 ml, 600 mmol, 3 M en éter dietílico) a -60 °C en N<sub>2</sub>. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 2 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc 10:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío y proporcionaron el **compuesto 12** en forma de un sólido de color amarillo (50 g, rendimiento del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 - 7,64 (m, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 6,71 - 6,65 (m, 1 H), 4,96 - 4,94 (m, 1 H), 1,38 (d, 3 H).

#### Etapa 5:

35 A una solución en agitación del **compuesto 12** (57 g, 0,213 mol) y TEA (38,5 ml, 0,277 mol) en DCM seco (1 l) se le añadió gota a gota MsCl (35,7 g, 0,213 mol) con la temperatura mantenida a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después la mezcla se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 10: 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con HCl 1 N (200 ml x 3), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml x 3) y salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío y proporcionó el **compuesto 13** en forma de un aceite de color amarillo (65 g, rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (1 H, dd), 7,24 (1 H, dd), 6,82 (1 H, td), 5,88 (1 H, c), 2,92 (3 H, s), 1,64 (3 H, d).

#### Preparación de 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato de metilo (16).



**Etapa 1:**

5 A una suspensión en agitación del **compuesto 13** (57 g, 0,16 mol) y del **compuesto 4** (18,1 g, 0,16 mol) en acetona (1 l) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 g, 0,21 mol) en porciones a temperatura ambiente. Después de que la adición se completara, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se agitó a 45 °C durante 18 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc=3:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 3:1) y dio el **compuesto 14** en forma de un sólido de color pardo (47 g, rendimiento del 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 - 7,69 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,71 - 6,68 (m, 1 H), 6,44 - 6,37 (m, 2 H), 5,32 - 5,27 (m, 1 H), 4,68 (s a, 2 H), 1,54 (d, 3 H).

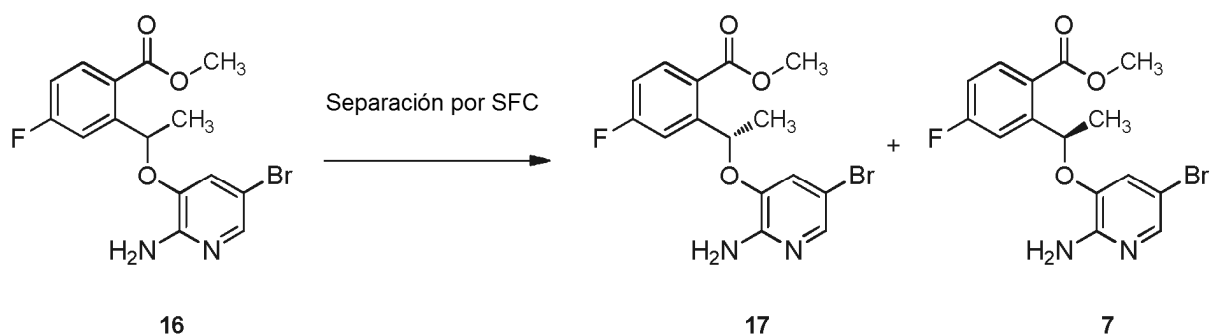
**Etapa 2:**

15 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 6** se usó para preparar el **compuesto 15** (35,5 g, rendimiento del 93 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (1 H, dd), 7,61 (1 H, d), 7,10 (1 H, dd), 6,75 (1 H, td), 6,51 - 6,44 (2 H, m), 5,36 (1 H, c), 4,75 (2 H, s a), 1,61 (3 H, d).

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **compuesto 7** se usó para preparar el **compuesto 16** (29 g, rendimiento del 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (1 H, dd), 7,67 (1 H, d), 7,25 (1 H, dd), 7,03 (1 H, td), 6,75 (1 H, d), 6,33 (1 H, c), 4,76 (2 H, s a), 3,96 (3 H, s), 1,65 (3 H, d). CLEM m/z 181 (fragmento de estireno de la escisión en el enlace éter).

20 **Preparación de 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato de (S)-metilo (17) y 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato de (R)-metilo (7).**

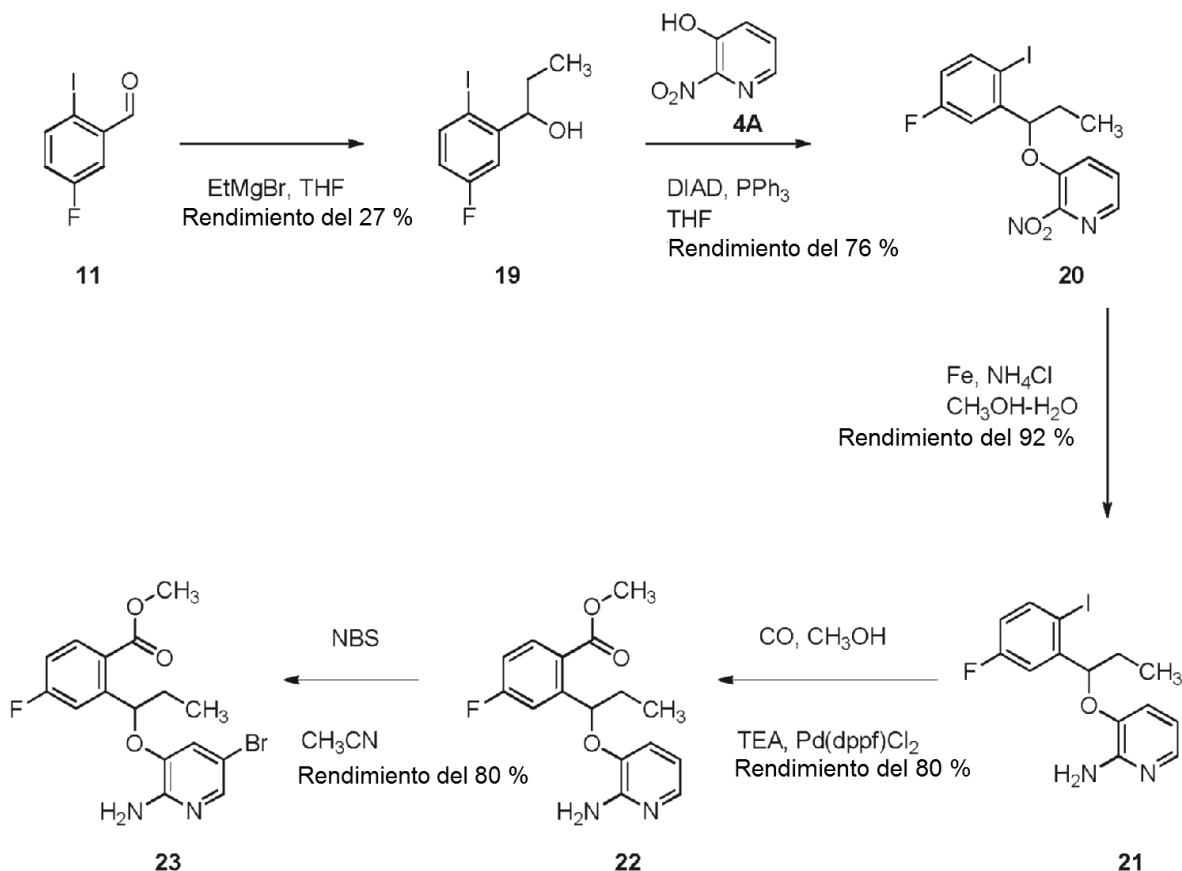


El compuesto **16** (24 g) se resolvió mediante SFC y dio el **compuesto 17** (Pico 1) (10,6 g, rendimiento del 88 %) y el **compuesto 7** (Pico 2) (10,2 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. Una columna Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros) se eluyó con etanol del 5 % al 40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub> a un caudal de 2,3 ml/min y dio el Pico 1, tiempo de retención de 4,1 minutos y el Pico, tiempo de retención de 5,8 minutos.

**Compuesto 17 (Pico 1):** ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (dd, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,99 - 6,94 (m, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,28 - 6,24 (dd, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,58 (d, 3 H). CLEM *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +108,0 grad. (c=0,5, MeOH).

**Compuesto 7 (Pico 2):** ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (dd, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,99 - 6,95 (m, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,24 (dd, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,58 (d, 3 H). CLEM *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -100,0 grad. (c=0,5, MeOH).

#### Preparación de 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)propil)-4-fluorobenzoato de metilo (**23**).



#### 15 Etapa 1:

A una solución del **compuesto 11** (40 g, 0,16 mol) en THF seco (400 ml) se le añadió gota a gota EtMgBr (320 ml, 1 M en THF) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La

TLC (éter de petróleo/EtOAc= 10: 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (200 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por Biotage (éter de petróleo/EtOAc 20:1 a 10:1) para dar el **compuesto 19** en forma de un aceite de color amarillo claro (12 g, rendimiento del 27 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 - 7,64 (m, 1 H), 7,20 - 7,17 (m, 1 H), 6,66 (t, 1 H), 4,72 - 4,70 (m, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 1,77 - 1,69 (m, 1 H), 1,61 - 1,52 (m, 1 H), 0,98 (t, 3 H).

#### Etapa 2:

A una solución en agitación del **compuesto 19** (11 g, 0,039 mol), el **compuesto 4A** (5,5 g, 0,039 mol) y PPh<sub>3</sub> (14 g, 0,055 mol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota DIAD (11 g, 0,055 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 10: 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10:1 a 3:1) para dar el **compuesto 20** en forma de un sólido de color amarillo (12 g, rendimiento del 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, 1 H), 7,83 - 7,81 (m, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1 H), 7,09 - 7,07 (m, 1 H), 6,85 - 6,82 (m, 1 H), 5,36 - 5,32 (m, 1 H), 1,88 - 1,85 (m, 1 H), 1,09 (t, 3 H).

#### Etapa 3:

Una suspensión del **compuesto 20** (12 g, 0,029 mol) y Fe (10 g, 0,18 mol) en metanol (100 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc=1:1) mostró que la reacción se complete. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar una solución acuosa, que se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 21** en forma de un sólido de color pardo pálido (10 g, rendimiento del 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 - 7,93 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 6,59 - 6,57 (m, 1 H), 6,41 - 6,40 (m, 1 H), 5,94 (s, 2 H), 5,24 (t, 1 H), 1,96 - 1,85 (m, 2 H), 1,08 (t, 3 H).

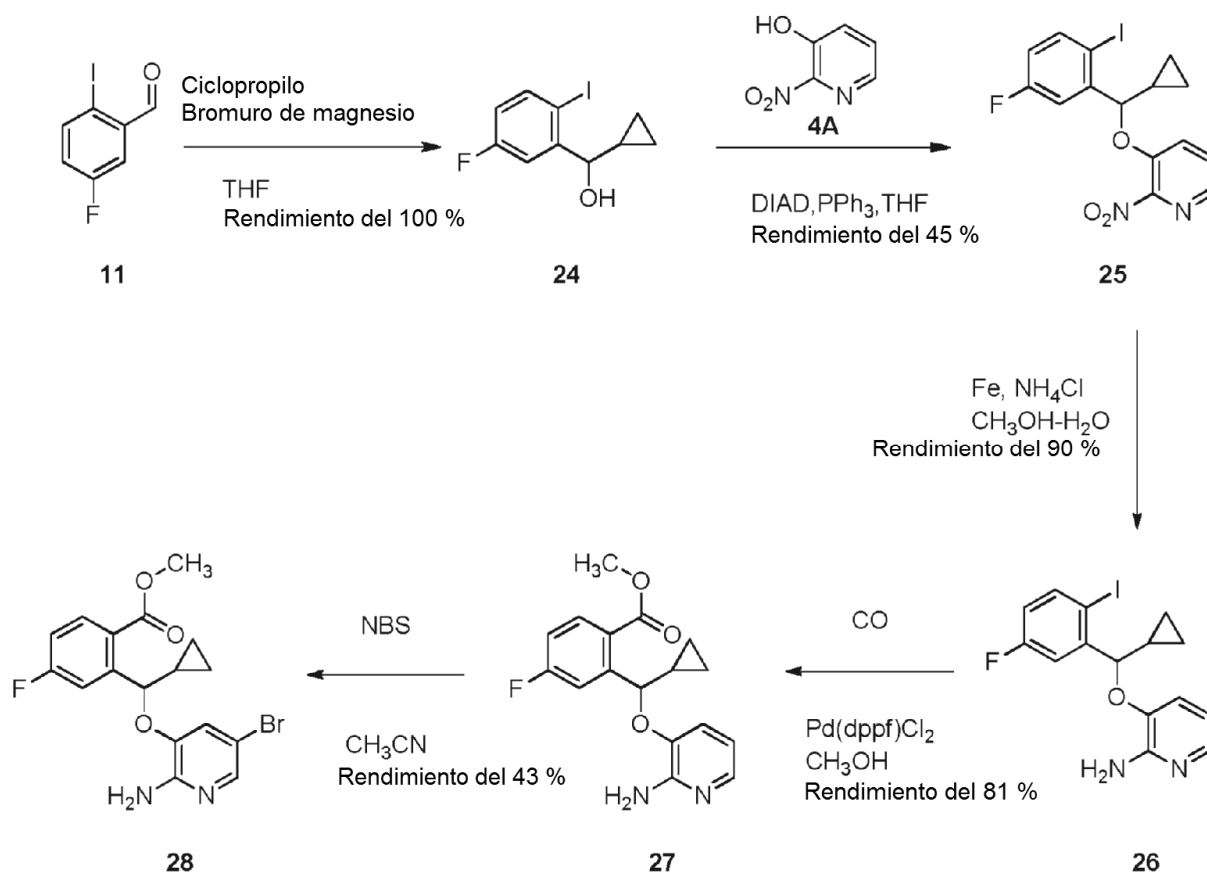
#### Etapa 4:

Una mezcla del **compuesto 21** (10 g, 0,027 mol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,6 g, 0,0027 mol) y TEA (10 ml, 0,08 mol) en metanol (250 ml) se cerró herméticamente en CO (2 MPa) a 100 °C durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc=1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (éter de petróleo/EtOAc del 5:1 al 2:1) para dar el **compuesto 22** en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,5 g, rendimiento del 80 %).

#### Etapa 5:

A una solución en agitación del **compuesto 22** (6,5 g, 0,02 mol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de NBS (3,8 g, 0,02 mol) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml) a 0 °C durante un periodo de 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La TLC (éter de petróleo/EtOAc =1:1) indicó que la reacción se complete. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 3:1) para dar el **compuesto 23** en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,8 g, rendimiento del 76 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 - 7,98 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,96 - 6,94 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,09 - 6,06 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,88 - 1,82 (m, 2 H), 1,02 - 0,96 (m, 3 H). CLEM m/z 383/385 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Preparación de 2-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)(ciclopropil)metil)-4-fluorobenzoato de metilo (28).**

**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **compuesto 23** se usó para preparar el **compuesto 24** en forma de un aceite de color amarillo claro (29 g, rendimiento del 10 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (dt, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 6,68 (dt, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,10 - 4,00 (m, 1 H), 1,97 (s, 1 H), 1,20 - 1,11 (m, 1 H), 0,56 - 0,36 (m, 4 H).

**Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 23** se usó para preparar el **compuesto 25** en forma de un sólido de color amarillo (18 g, rendimiento del 44 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,32 - 7,29 (m, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 2 H), 6,76 - 6,68 (m, 1 H), 5,22 (d, 1 H), 1,38 - 1,19 (m, 1 H), 0,71 - 0,56 (m, 4 H).

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **compuesto 23** se usó para preparar el **compuesto 26** en forma de un sólido de color pardo pálido (15 g, rendimiento del 90 %).

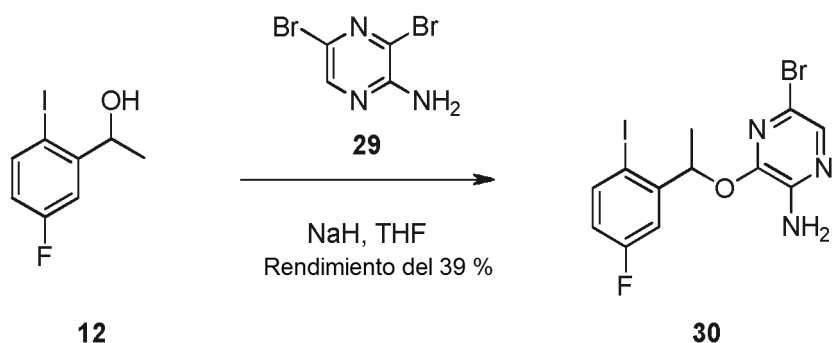
**Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 23** se usó para preparar el **compuesto 27** en forma de un sólido de color amarillo (10 g, rendimiento del 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (c, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 - 6,99 (m, 1 H), 6,74 - 6,72 (m, 1 H), 6,44 - 6,40 (m, 1 H), 6,04 (d, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 1,35 - 1,28 (m, 1 H), 0,62 - 0,52 (m, 4 H).

**Etapa 5:**

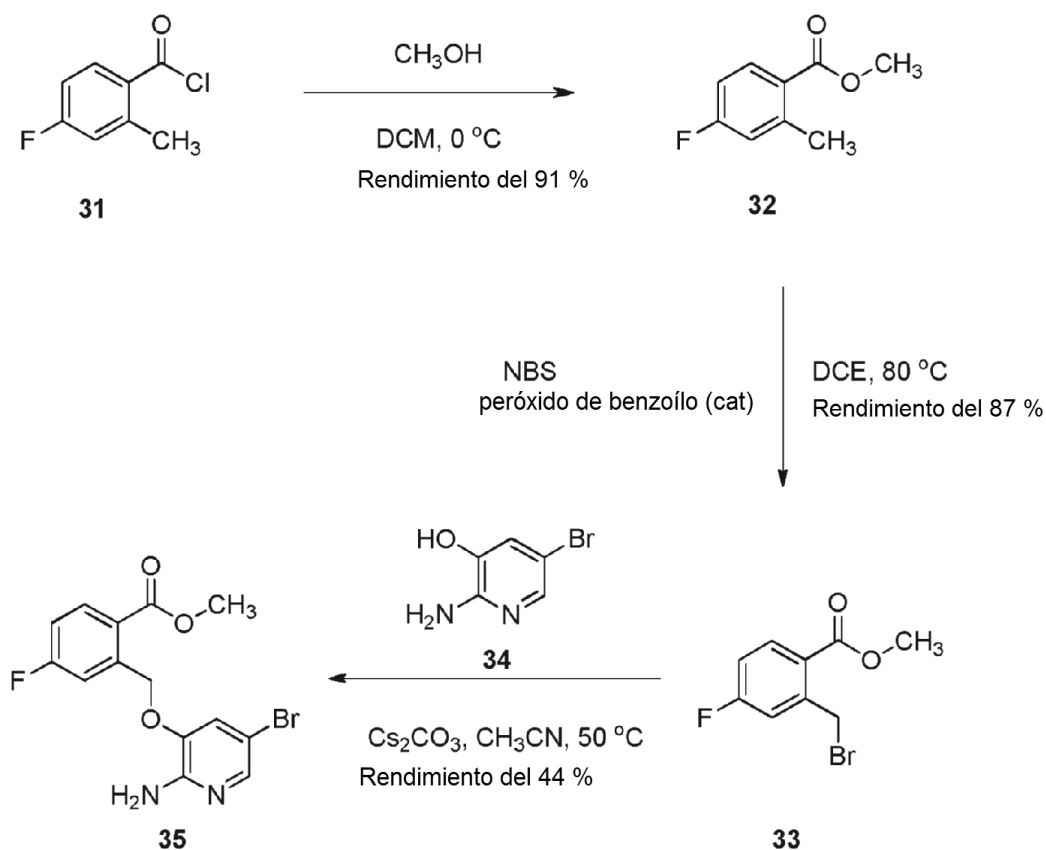
El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **compuesto 23** se usó para preparar el **compuesto 28** en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,3 g, rendimiento del 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 - 7,98 (m, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 5,90 (c, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,42 - 1,41 (m, 1 H), 0,69 - 0,68 (m, 1 H), 0,56 - 0,49 (m, 3 H). CLEM *m/z* 395/397 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación de 5-bromo-3-(1-(5-fluoro-2-iodofenil)etoxi)pirazin-2-amina (30).



A una solución del **compuesto 12** (17,8 g, 67,9 mmol) en THF anhidro (350 ml) se le añadió NaH (2,7 g, 67,9 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante un adicional de 30 minutos. Una solución del **compuesto 29** (17,1 g, 67,9 mmol) en THF anhidro (150 ml) se le añadió a la mezcla anterior a 0 °C, y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La CLEM indicó que el 90 % del alcohol de partida se había consumido. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se diluyó con una mezcla de H<sub>2</sub>O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró, la capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un residuo, que se purificó mediante columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc (30/1 a 20/1) para dar el **compuesto 30** en forma de un sólido de color amarillo (11,5 g, rendimiento del 39 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 6,10 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,81 (s a, 2 H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). CLEM m/z 438/440 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación de 2-(((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)metil)-4-fluorobenzoato de metilo (35).



**Etapas 1:**

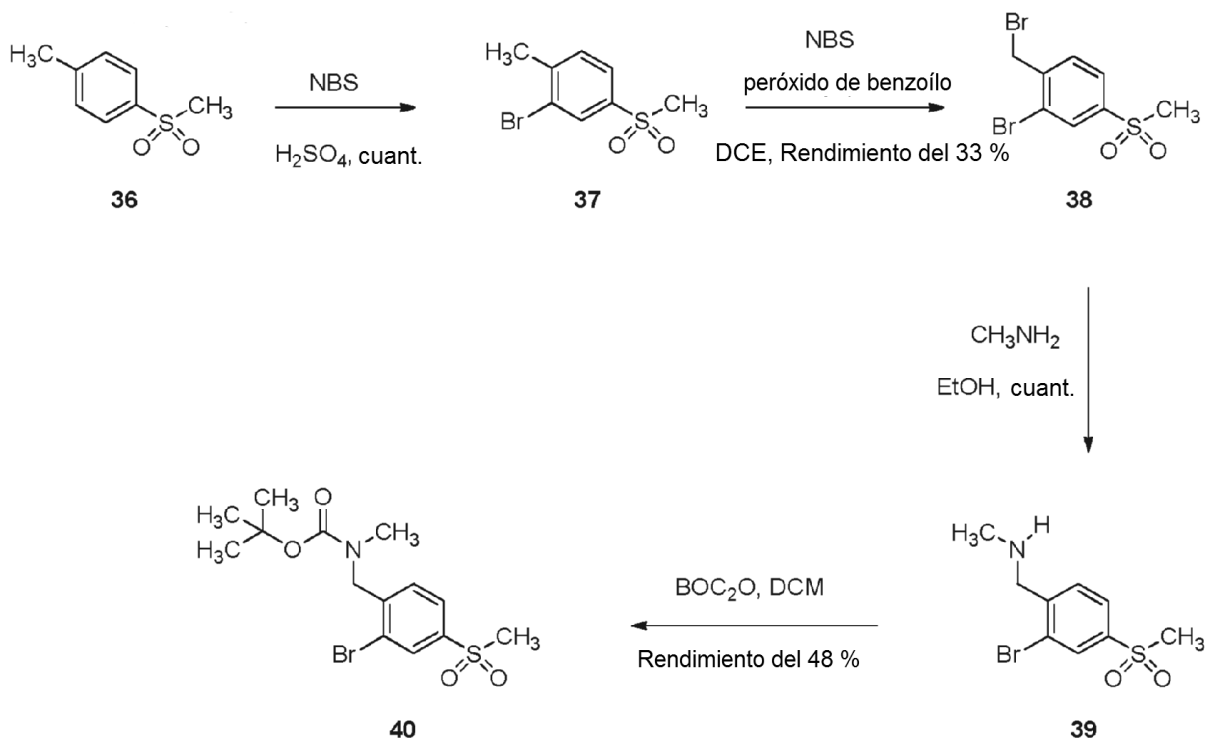
A una solución enfriada con hielo del **compuesto 31** (24,3 g, 141 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió gota a gota metanol (100 ml) durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calendar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml). Los orgánicos se secaron después sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 32** en forma de un aceite incoloro (19,5 g, rendimiento del 91 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (1 H, m), 6,95 - 6,85 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 2,60 (3 H, s). CLEM ES sin ionización.

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 32** (6,3 g, 41,4 mmol) en DCE (100 ml) se le añadió NBS (8,1 g, 46 mmol) seguido de una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo (200 mg, 0,82 mmol). Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con MTBE. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre NaOH 2 N (150 ml) y MTBE (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el **compuesto 33** (8,9 g, rendimiento del 87 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1 H, m), 7,20 (1 H, m), 7,10 (1 H, m), 4,90 (2 H, s), 3,95 (3 H, s).

**Etapas 3:**

Al **compuesto 33** (15,0 g, 61 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió el **compuesto 34** (10,9 g, 58 mmol) seguido de carbonato de cesio (23 g, 69 mmol). Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío para retirar ~ el 80 % del acetonitrilo antes de repartirse el residuo entre agua (400 ml) y acetato de etilo (400 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). Los orgánicos combinados se concentraron después al vacío para dar un sólido de color pardo oscuro. (Nótese que la capa acuosa aún sigue muy oscura y contenía sólidos insolubles – rendimiento probablemente comprometido por la falta de solubilidad en disolventes orgánicos). Después, el residuo sólido se suspendió en MTBE (300 ml) durante 20 minutos y el **compuesto 35** se recogió en forma de un sólido de color gris oscuro (11,5 g, rendimiento del 52 %). Después, este producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y ciclohexano (EtOAc al 33 % a EtOAc puro) para dar el **compuesto 35** (9,5 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (1 H, m), 7,75 (1 H, s), 7,35 (1 H, m), 7,10 (1 H, m), 7,05 (1 H, s), 5,50 (2 H, s), 4,75 (1 H, s a), 3,90 (3 H, s). CLEM ES m/z 355/357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**30 Preparación de 2-bromo-4-(metilsulfonyl)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (40).**

**Etapas 1:**

5 A una mezcla agitada de NBS (12,0 g, 68 mmol) y del **compuesto 36** (10,0 g, 58 mmol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (50 ml). La solución inicialmente se volvió de color verde, después de lo cual persistió un color amarillo pálido. La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió cuidadosamente en hielo (400 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 2 M (2x 300 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar el **compuesto 37** en forma de un sólido de color blanco (14,7 g, rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,48 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H).

**Etapas 2:**

10 El **compuesto 37** (10,0 g, 40 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (250 ml), seguido de la adición de NBS (7,1 g, 40 mmol) y peróxido de dibenzoilo (970 mg, 4,0 mmol), en porciones pequeñas. Después de agitar a 85 °C durante 2 horas, la TLC (8:2 ciclohexano/acetato de etilo) indicó el consume casi total del material de partida, la emergencia de una mancha menor para el material dibromado. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó en 500 ml con diclorometano, y se lavó con agua (2 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó hasta un aceite de color amarillo. El aceite viscoso se enfrió en un baño de hielo que dio un sólido. La trituración del sólido con éter dietílico dio el **compuesto 38** (4,4 g, rendimiento del 33 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,05 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 7,66 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H). CLEM ES sin ionización del compuesto **11** evidente.

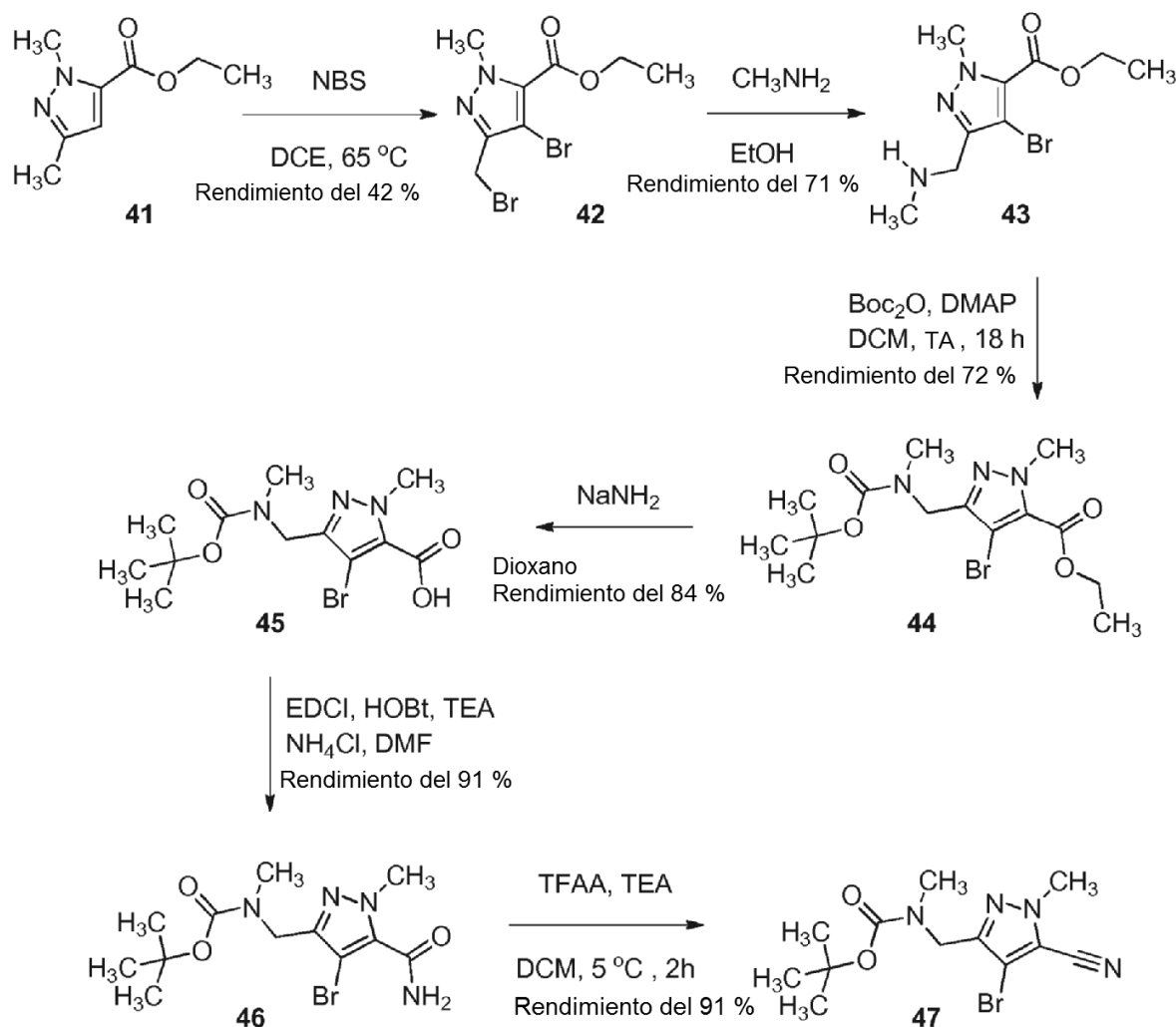
**Etapas 3:**

20 El **compuesto 38** (4,3 g, 13 mmol) se disolvió en una solución de metilamina (solución al 33 % en etanol, 100 ml), y se agitó a TA durante 16 horas. La TLC (acetato de etilo) y la CLEM indicó el consume del material de partida, y el pico principal para el producto. La mezcla se evaporó hasta el **compuesto 39** en forma de un sólido de color blanco (3,7 g, rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 2,49 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 8,16 (d, 1 H). CLEM m/z 278/280 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 4:**

25 El **compuesto 39** (3,7 g, 13 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de dicarbonato de di(*terc*-butilo) (3,5 g, 16 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadió gota a gota. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La CLEM y la TLC (1:1 ciclohexano/acetato de etilo) mostraron el consume del compuesto **12**, así la reacción se diluyó a 150 ml con diclorometano, y se lavó con agua (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice, que eluyó con un gradiente de acetato de etilo del 10 % al 20 % en ciclohexano, dio el **compuesto 40** (2,4 g, rendimiento del 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 1,36 - 1,52 (a, 9 H, t-Bu rotámeros), 2,95 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H). CLEM ES m/z 378/380 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de ((4-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo (47).**

**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 40** se usó para preparar el **compuesto 42** (4,1 g, rendimiento del 42 %). TLC (EtOAc/Ciclohexano; 1:10; KMnO<sub>4</sub>): F<sub>r</sub>~0,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (s, 2 H), 4,41 (c, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 1,42 (t, 3 H). CLEM ES *m/z* 324/326/328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **compuesto 40** se usó para preparar el **compuesto 43** (1,8 g, rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,39 (c, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 2,62 (d, 3 H), 1,41 (t, 3 H). CLEM ES *m/z* 276/278 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 40** se usó para preparar el **compuesto 44** (1,8 g, rendimiento del 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 - 4,44 (m, 2 H), 4,41 (c, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 2,82 - 2,79 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,41 (t, 3 H). CLEM ES *m/z* 376/378 [M+H]<sup>+</sup> y 276/278 [M-BOC]<sup>+</sup>.

**Etapa 4:**

El **compuesto 44** (4 g, 11 mmol) se disolvió en dioxano (43 ml). Se añadió amida sódica (1 g, 27 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color blanco. El material se suspendió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución al 5 % de ácido cítrico (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 45** en forma de una goma de color amarilla (3,1 g, rendimiento del 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,27 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H). CLEM ES *m/z* 348/350 [M+H]<sup>+</sup> y 248/250 [M-BOC]<sup>+</sup>.

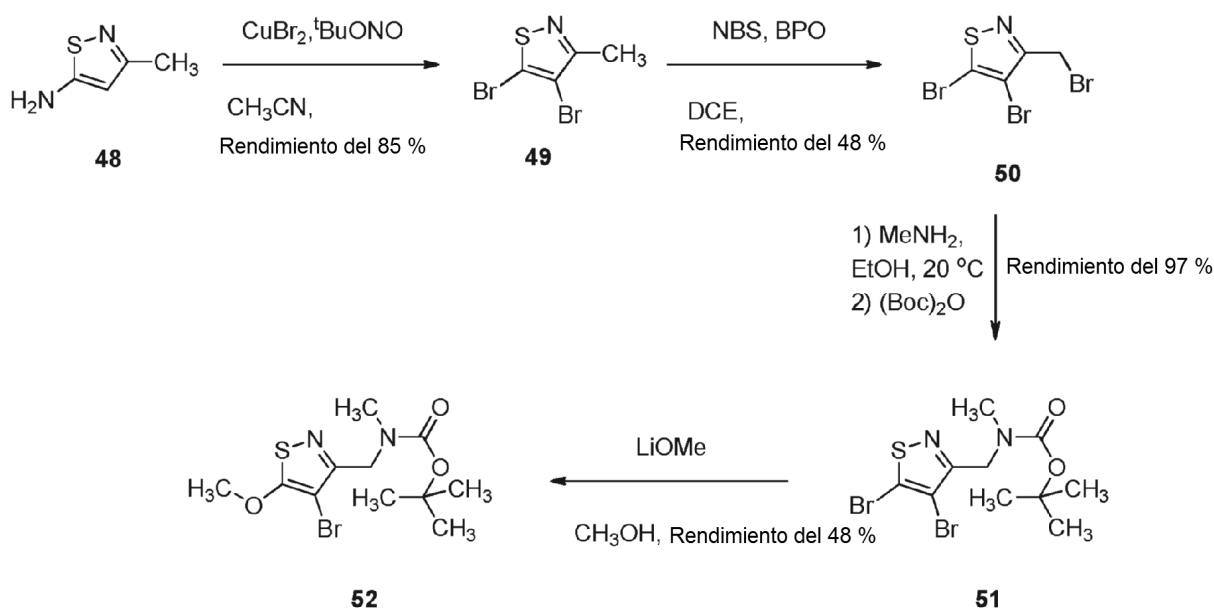


**Etapa 5:**

El **compuesto 45** (3 g, 8,6 mmol) se disolvió en DMF (43 ml, 0,2 M). Se añadió HOBt (1,2 g, 8,6 mmol), seguido de cloruro de amonio (0,9 g, 17,2 mmol). Después, se añadió EDCI (2,5 g, 13 mmol), seguido de TEA (2,4 ml, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (8,0 g). El residuo se disolvió en EtOAc (7 5 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución sat., 70 ml) y después salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 46** en forma de un aceite de color amarillo oscuro (2,7 g, rendimiento del 91 %). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74 (s a, 1 H), 5,95 (s a, 1 H), 4,49 (s a, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,81 (s a, 3 H), 1,47 (s, 9 H). CLEM ES *m/z* 347/349 [M+H]<sup>+</sup> y 247/249 [M-BOC]<sup>+</sup>.

**Etapa 6:**

El **compuesto 46** (2,7 g, 7,9 mmol) se disolvió en DCM (80 ml, 0,1 M). Después se añadió TEA (3,3 ml, 23,8 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -5 °C. Se añadió gota a gota trifluoroanhídrido acético (2,2 ml, 15,8 mmol) en DCM (15 ml) durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de este tiempo, los disolventes se retiraron a presión reducida para dar un aceite amarillo de color oscuro (2,6 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el **compuesto 47** en forma de un aceite de color amarillo (2,3 g, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (s a, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,83 (s a, 3 H), 1,47 (s, 9 H). CLEM ES *m/z* 331/329 [M+H]<sup>+</sup> y 229/231 [M-BOC]<sup>+</sup> como la base iónica.

**Preparación de ((4-bromo-5-metoxiisotiazol-3-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (52).****Etapa 1:**

Se añadió lentamente nitrato de *terc*-butilo (47,4 g, 0,46 mol) a una mezcla agitada de CuBr<sub>2</sub> (103 g, 0,46 mol) y CH<sub>3</sub>CN (900 ml) a 0 °C durante 2 minutos. Después de agitar durante 5 minutos, la sal HCl del **compuesto 48** (35 g, 0,23 mol) se añadió en porciones en forma de un sólido durante 20 minutos. Durante la adición se observó una ligera exotermia de 10 °C pero rápidamente desapareció con la adición completa del **compuesto 48**. Después de la adición completa del **compuesto 48**, la reacción se agitó mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió lentamente HCl (ac., 1 M, 2,5 l) con agitación (algo de frotación y escape de gas NO<sub>2</sub>). La mezcla se extrajo en éter dietílico (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (ac., 1 M, 2 x 1 l), después salmuera (1 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se retiró a presión reducida, dando **compuesto 49** en forma de un sólido de color amarillo/naranja (45 g, rendimiento del 76 %). TLC: *F<sub>r</sub>* = 0,75 (10 % EtOAc en heptanos). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,46 (s, 3 H). CLEM ES sin ionización detectada.

**Etapa 2:**

Una mezcla del **compuesto 49** (45 g, 175 mmol), NBS (47 g, 265 mmol) y peróxido de di-benzoilo (70 % en H<sub>2</sub>O, 9,7 g, 40 mmol) en DCE (400 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. La TLC (10 % DCM en

heptanos) mostró aprox. el 50 % del material de partida ( $F_r = 0,50$ ) y el 50 % del producto ( $F_r = 0,55$ ). Se añadió una porción adicional de NBS (10 g, 56 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró para retirar succinimida y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con 5 % EtOAc en heptanos, dando 50 g de una mezcla inseparable que consiste en el material de partida **49** y del producto **50** y el producto secundario dibromometilo en una proporción aproximada de 1 : 2,7 : 1 respectivamente. El compuesto **50** se obtuvo en rendimiento del 48 %. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,77 (s, 1 H, correspondiente al producto secundario dibromometilo); 4,59 (s, 2 H, correspondiente al compuesto **31**); 2,55 (s, 3 H, correspondiente al material de partida **30**). CLEM ES sin ionización.

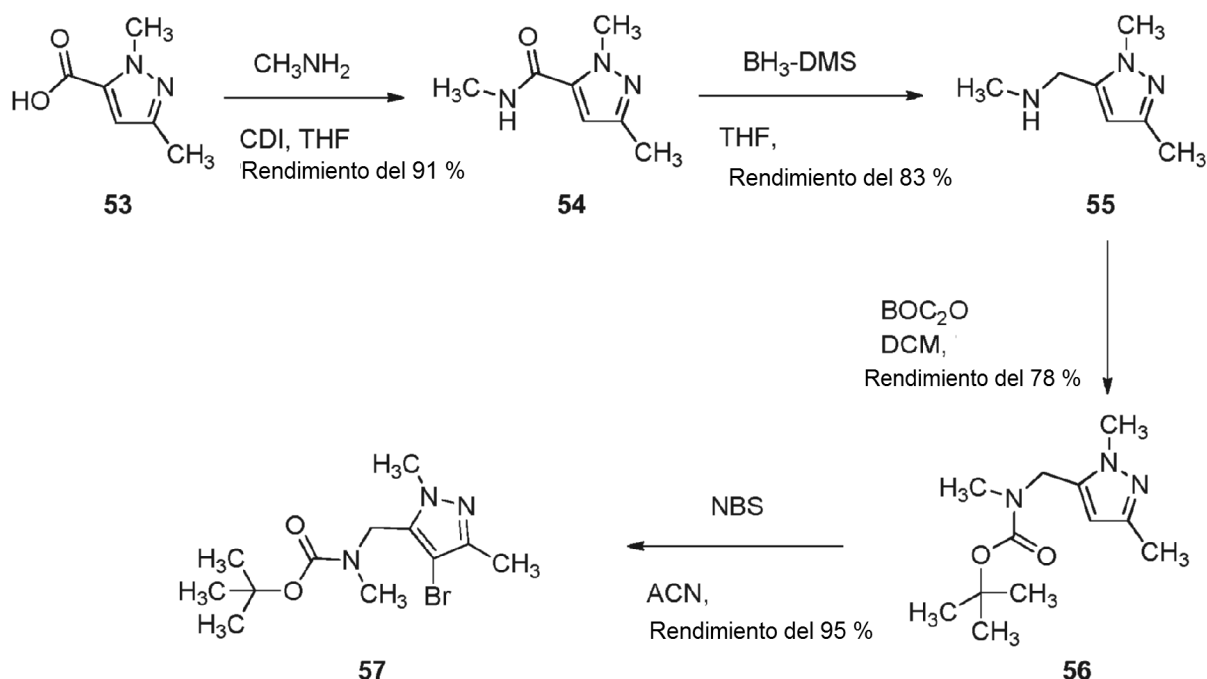
### Etapa 3:

Una solución de la mezcla obtenida de la etapa 2 (50 g, calculada para contener 28 g, 83 mmol del compuesto **31** puro) en THF (20 ml) se añadió lentamente a una solución de  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (33 % en EtOH, 200 ml, 2,1 mol) diluido con EtOH adicional (200 ml) a 0 °C durante 10 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos. Después, la reacción se concentró al vacío a aproximadamente un volumen de 300 ml. Se añadió etanol (150 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a aproximadamente 300 ml en volumen. Después, la solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (33 g, 150 mmol) durante 5 minutos (desprendimiento de  $\text{CO}_2$ ). Después de completar la adición, la mezcla se dejó en agitación a 20 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 10 % en heptanos, dando **compuesto 51** en forma de un sólido de color crema (32 g, rendimiento del 97 %). TLC ( $F_r = 0,30$ , 10 % EtOAc en heptanos). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,50 - 4,60 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 3 H), 1,35 - 1,55 (m, 9 H). CLEM ES m/z 287 ES  $[\text{M}-\text{Boc}]^+$ .

### Etapa 4:

Se añadió cuidadosamente litio (40 mg, 5,7 mmol) a metanol (6 ml), con agitación, en un matraz de reacción equipada con un condensador de reflujo. Después de disolverse el litio, se añadió el **compuesto 51** (350 mg, 0,91 mmol), disuelto en metanol (2 ml), en una porción y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 20 horas. La TLC (EtOAc al 10 % en heptanos) mostró una nueva mancha principal ( $F_r = 0,20$ ), junto con aproximadamente el 20 % del **compuesto 51** ( $F_r = 0,30$ ) y trazas de otros dos productos ( $F_r = 0,25$  y línea de base). Después de un periodo de refrigeración, la reacción (ahora que contiene una suspensión) se añadió a agua (30 ml) y la mezcla se extrajo en EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 10 % en heptanos, dando el **compuesto 52** en forma de un aceite de color amarillo pálido (150 mg, rendimiento del 48 %). TLC:  $F_r = 0,20$  (10 % EtOAc en heptanos. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,40 4,55 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,85 - 2,95 (m, 3 H), 1,40 - 1,50 (m, 9 H). CLEM ES m/z 237/239  $[\text{M} - \text{Boc}]^+$ .

### Preparación de ((4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (**57**).



**Etapas 1:**

Se añadió CDI (2,8 g, 17 mmol) a una suspensión del **compuesto 53** (2,0 g, 14 mmol) en THF (25 ml) a 20 °C. Después, la mezcla se calentó a 50 °C con agitación durante 30 min (desprendimiento de gas). Después, la mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió MeNH<sub>2</sub> (2 M en THF, 20 ml, 40,0 mmol) en una porción. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 100 %, dando el **compuesto 54** (2,0 g, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite transparente. TLC: F<sub>r</sub> = 0,60 (100 % EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,23 (s, 3 H), 2,93 (d, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 6,00 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H). CLEM ES *m/z* 154 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

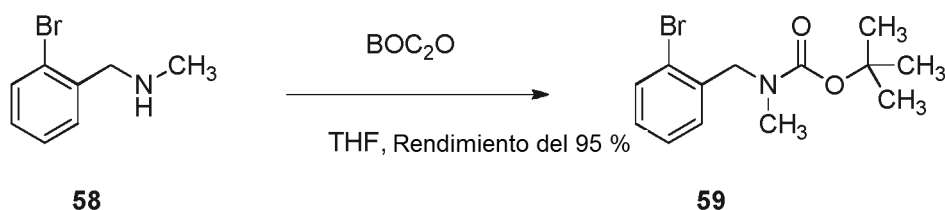
Se añadió BH<sub>3</sub>·DMS (8,0 g, 105 mmol) lentamente a una solución del **compuesto 54** (2,0 g, 13,0 mmol) en THF a -5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h, antes de enfriarse y agitarse a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl 6 M (30 ml) (se produjo frotación). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min, antes de enfriarse a 0 °C y basificarse con NaOH (solución ac. al 30 %) a pH 13 (papel de pH). La mezcla se concentró a presión reducida para retirar THF y después se extrajo en DCM (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron, que dio el **compuesto 55** (1,5 g, rendimiento del 83 %). TLC: F<sub>r</sub> = 0,20 (EtOAc al 98 % y NH<sub>3</sub> 7 M al 2 % en MeOH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,20 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 5,91 (s, 1 H).

**Etapas 3:**

A una solución del **compuesto 55** (1,5 g, 10,7 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió (BOC)<sub>2</sub>O (3,27 g, 15 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 30-50 % en ciclohexano, y dio el **compuesto 56** (2,0 g, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite incoloro. TLC: F<sub>r</sub> = 0,50 (1:1 de EtOAc/ciclohexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9 H), 2,20 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 5,94 (s, 1 H).

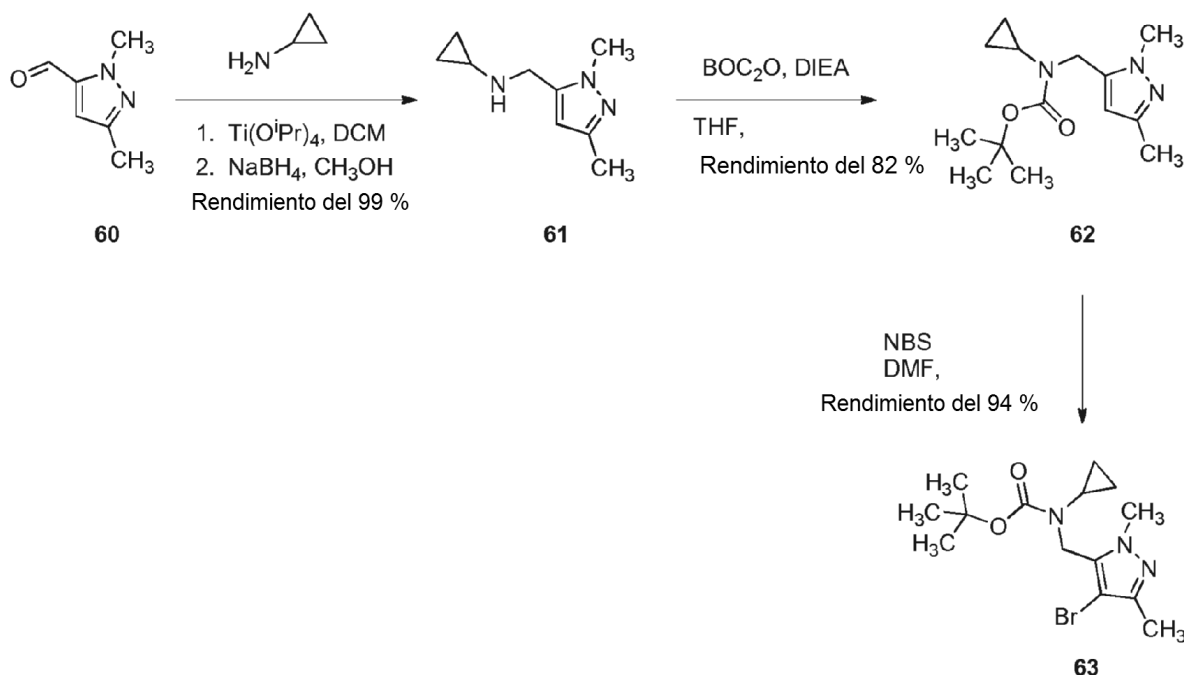
**Etapas 4:**

El **compuesto 56** (2,1 g, 8,8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (31 ml), bicarbonato sódico (0,88 g, 10 mmol) se añadió y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió NBS (1,6 g, 9,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a ~5 °C. La CLEM mostró el consumo del **compuesto 56**. La mezcla de reacción se calentó a TA, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. Se añadió MTBE y se observó un sólido de color blanco y se filtró. Las aguas madre se concentraron y se añadió MTBE de nuevo. El sólido de color blanco formado se filtró y los licores madre se lavaron con una solución diluida de tiosulfato sódico, agua, después salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el **compuesto 57** en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, rendimiento del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,50 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H). CLEM ES *m/z* 318/320 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 2-bromobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (59).**

Una solución del **compuesto 58** (2,0 g, 10,0 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (2,29 g, 10,5 mmol) en THF (40 ml) se agitó a TA durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 10 % en heptanos, y produjo el **compuesto 59** en forma de un aceite incoloro (2,8 g, rendimiento del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 4,53 (d a, 2 H), 2,87 (s a, 3 H), 1,46 (d a, 9 H).

**Preparación de ((4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-(ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (63).**

**Etapa 1:**

A una solución del **compuesto 60** (1,00 g, 8,06 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió ciclopropil amina (0,850 ml, 12 mmol), después  $\text{Ti}(\text{OZ-Pr})_4$  (4,7 ml, 16 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se añadió MeOH (20 ml) seguido de  $\text{NaBH}_4$  (610 mg, 16 mmol) en porciones (desprendimiento de gas). La reacción se interrumpió con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, que formó sólidos de color blanco. La mezcla se filtró a través de celite, después se extrajo el licor madre con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron y dieron el **compuesto 61** (1,38 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,88 (s, 1 H), 3,68 - 3,66 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,57 (s a, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,06 - 2,01 (m, 1 H), 0,40 - 0,30 (m, 2 H), 0,25 - 0,18 (m, 2 H).

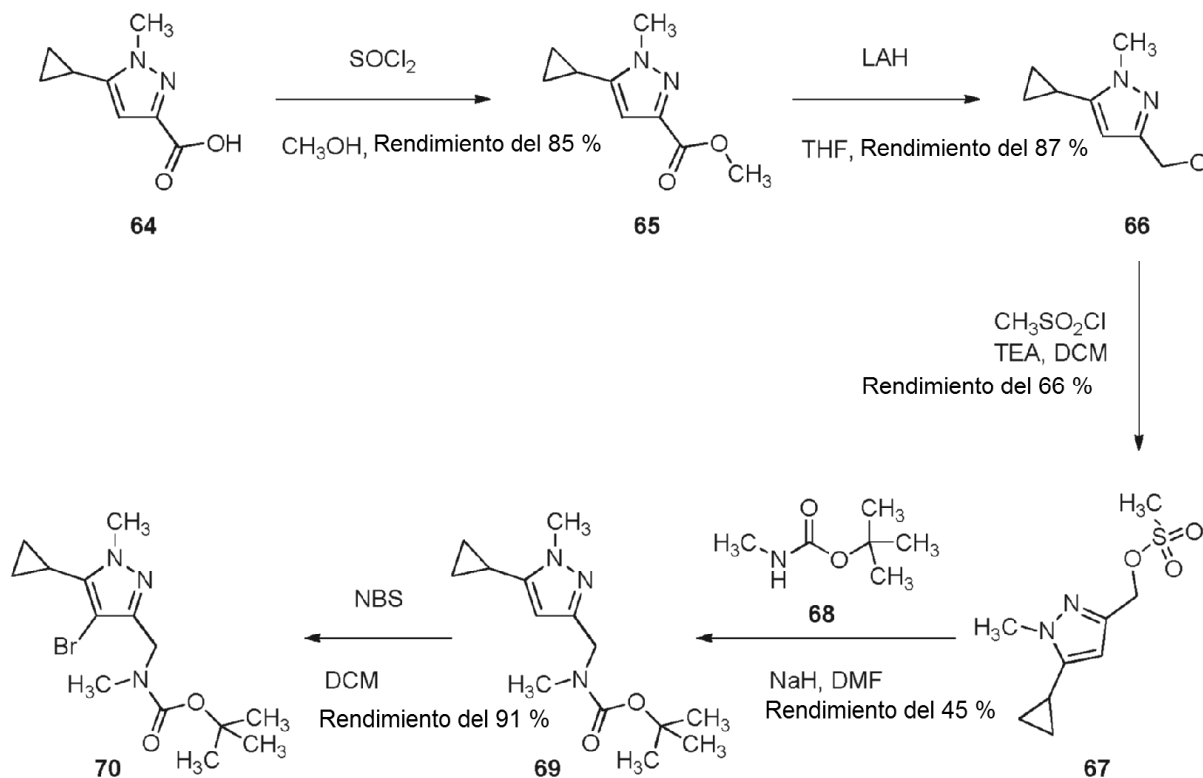
**Etapa 2:**

Una solución del **compuesto 61** (1,33 g, 8,06 mmol), DIEA (2,81 ml, 16,1 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,64 g, 12,1 ml) en THF (27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-50 %) para proporcionar el **compuesto 62** (1,75 g, rendimiento del 82 % durante 2 etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,85 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,36 (s a, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 0,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 0,61 (s a, 2 H).

**Etapa 3:**

A una solución del **compuesto 62** (1,75 g, 6,60 mmol) en DMF (44 ml) se le añadió NBS (1,2 g, 6,6 mmol). Después de 1 hora la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado al 50 % (2 x) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el **compuesto 63** en forma de una goma amarilla (2,14 g, rendimiento del 94 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,45 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,23 - 2,14 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 0,70 - 0,52 (m, 4 H).

**Preparación de ((4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-(metil)carbamato de terc-butilo (70).**

**Etapa 1:**

A una solución del **compuesto 64** (2,9 g, 17,4 mmol) en metanol seco (100 ml) se le añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La TLC (diclorometano/metanol 10/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío y dio un residuo, que se disolvió con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío y dio el **compuesto 65** en forma de un aceite amarillo pálido (2,7 g, rendimiento del 85 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,63 (s, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 4,12 (s, 3 H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,27 - 1,23 (m, 2 H), 0,94 - 0,91 (m, 2 H).

**Etapa 2:**

A una mezcla de  $\text{LiAlH}_4$  (0,85 g, 22,5 mmol) en THF seco (40 ml) se le añadió gota a gota el **compuesto 65** (2,7 g, 15 mmol) en THF (10 ml) a -10 ~ 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La reacción se interrumpió con  $\text{NaOH}$  ac. al 20 % (4 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (3/1) y dio el **compuesto 66** en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, rendimiento del 87 %).

**Etapa 3:**

A una solución del **compuesto 66** (2,5 g, 16,4 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,48 g, 24,6 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió gota a gota  $\text{MsCl}$  (2,13 g, 18,1 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml x 3),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío y dio el **compuesto 67** en forma de un aceite de color rojo (2,5 g, rendimiento del 66 %).

**Etapa 4:**

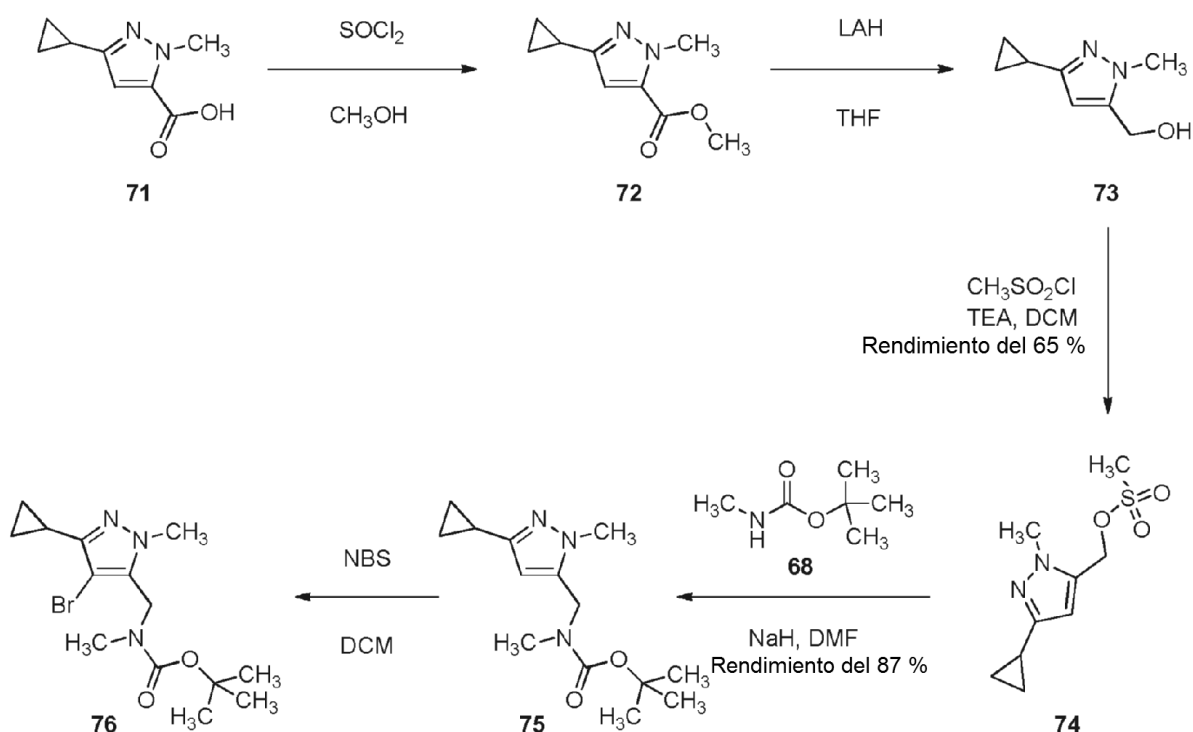
A una solución del **compuesto 68** (2,8 g, 21,3 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadió  $\text{NaH}$  (al 60 % en aceite, 0,96 g, 121 mmol) a 0 °C en porciones pequeñas. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el **compuesto 67** (2,5 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota al anión a 0 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Ninguno del **compuesto 67** se detectó mediante TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El

producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (3/1) y dio el **compuesto 69** en forma de un sólido de color blanquecino (1,3 g, rendimiento del 45 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,32 (d, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 1,62 - 1,54 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 0,96-0,94 (m, 2 H), 0,64 - 0,63 (m, 2 H).

#### 5 Etapa 5:

A una solución del **compuesto 69** (1,2 g, 4,14 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió incrementalmente NBS (0,77 g, 4,35 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ninguno del **compuesto 69** se detectó mediante por TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1). La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (4/1) y dio el **compuesto 70** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,3 g, rendimiento del 91 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,35 - 4,33 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 1,62 - 1,54 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 0,96 - 0,94 (m, 2 H), 0,80 - 0,78 (m, 2 H).

#### Preparación de ((4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (76).



15

#### Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 72**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,43 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 1,83 - 1,81 (m, 1 H), 0,87 - 0,83 (m, 2 H), 0,65 - 0,62 (m, 2 H).

#### 20 Etapa 2:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 73**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,87 - 5,77 (d, 1 H), 4,53 (s, 3 H), 3,74 - 3,71 (t, 3 H), 1,83 - 1,77 (m, 3 H), 1,60 (s, 1 H), 0,84 - 0,80 (m, 2 H), 0,61 - 0,57 (m, 2 H).

#### Etapa 3:

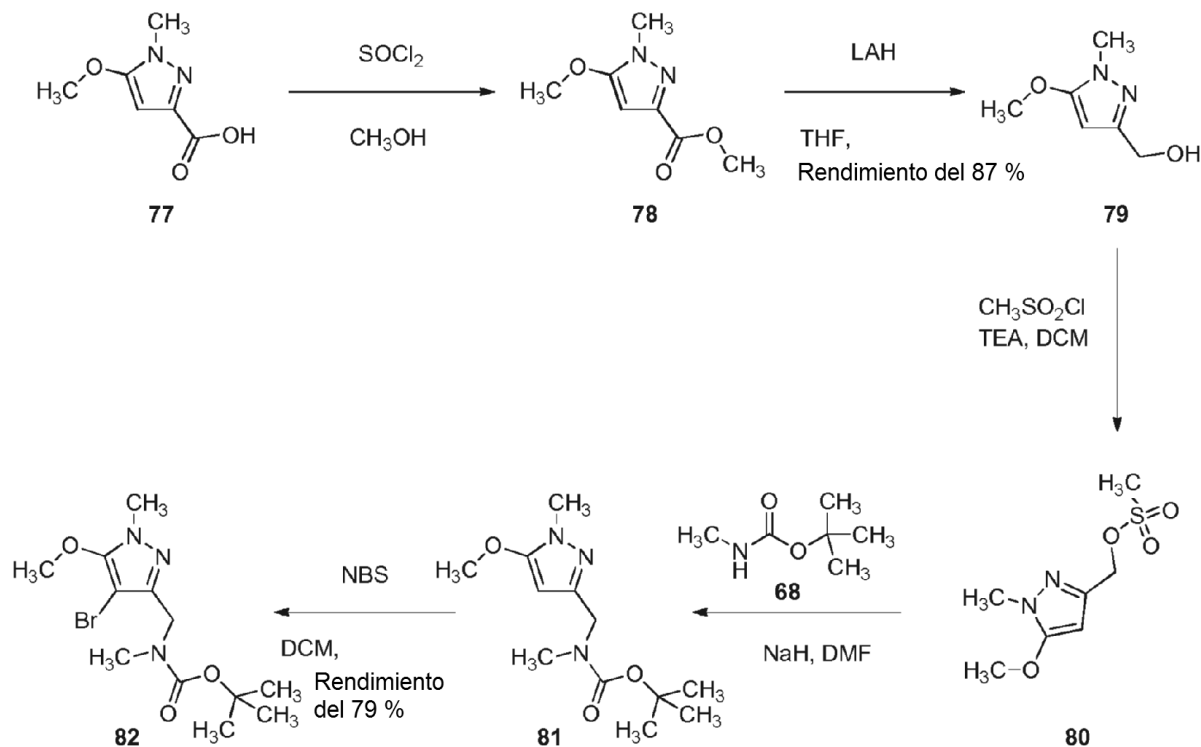
25 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 74** (1,7 g, rendimiento del 65 %).

#### Etapa 4:

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 75** (1,6 g, rendimiento del 87 %).

**Etapa 5:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 76**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,43 (s, 2 H), 4,06 - 4,04 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 1,77 - 1,76 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 0,83 - 0,79 (m, 4 H).

5 **Preparación de ((4-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (82).****Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 78**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,08 (s, 1 H), 3,94 - 3,92 (m, 6 H), 3,75 - 3,72 (m, 3 H).

10 **Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 79** (0,6 g, rendimiento del 87 %).

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 80**.

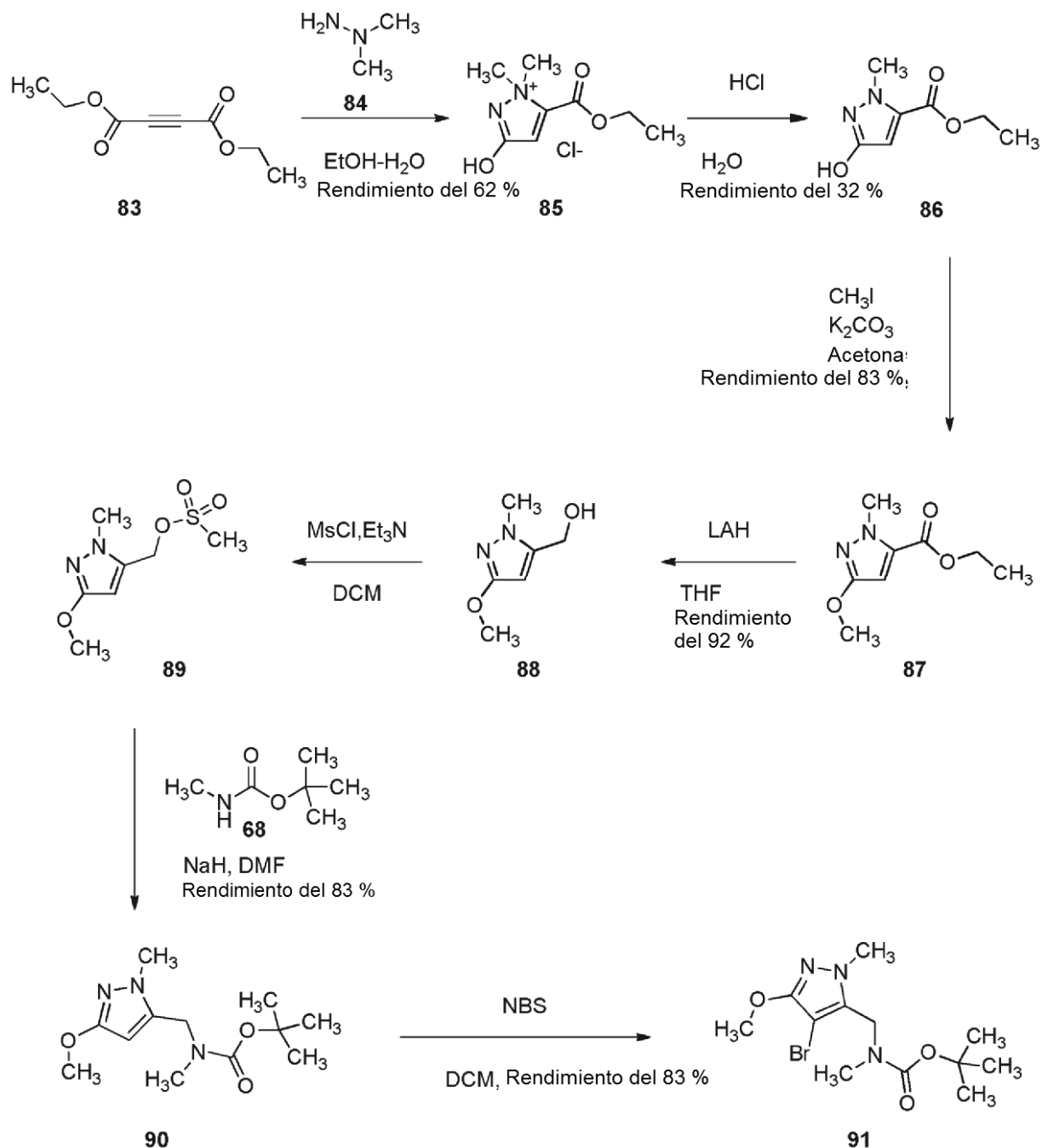
15 **Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 81**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,47 (s, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).

**Etapa 5:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 82** (3,9 g, rendimiento del 79 %). CLEM  $m/z$  333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de ((4-bromo-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)-carbamato de terc-butilo (91).**

**Etapas 1:**

5 A una mezcla del **compuesto 83** (10,7 ml, 0,067 mol) en 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (120 ml) se le añadió lentamente a 0 °C una solución del **compuesto 84** (7,72 g, 0,08 mol) y  $\text{NaOH}$  (3,2 g, 0,08 mol) en 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (40 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y  $\text{EtOAc}$  (100 ml). La capa acuosa se concentró y dio el **compuesto 85** en forma de un aceite de color pardo (7,6 g, rendimiento del 62 %).

**Etapas 2:**

10 Una mezcla del **compuesto 85** (7,6 g, 41 mmol) en  $\text{HCl}$  1 N (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con  $\text{DCM}$  (50 ml), la capa acuosa se concentró y dio un residuo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/ $\text{EtOAc}$  6:1) y dio el **compuesto 86** en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, rendimiento del 32 %).

**Etapas 3:**



Una mezcla del **compuesto 86** (1,6 g, 9,1 mmol),  $K_2CO_3$  (3,7 g, 27,5 mmol) y yoduro de metilo (6,5 g, 46 mmol) se sometió a reflujo durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 6:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (20:1) y dio el **compuesto 87** en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g, rendimiento del 83 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,18 (s, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 1,36 (t, 3 H).

#### Etapa 4:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 88** (1,0 g, rendimiento del 92 %).

#### 10 Etapa 5:

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 89**.

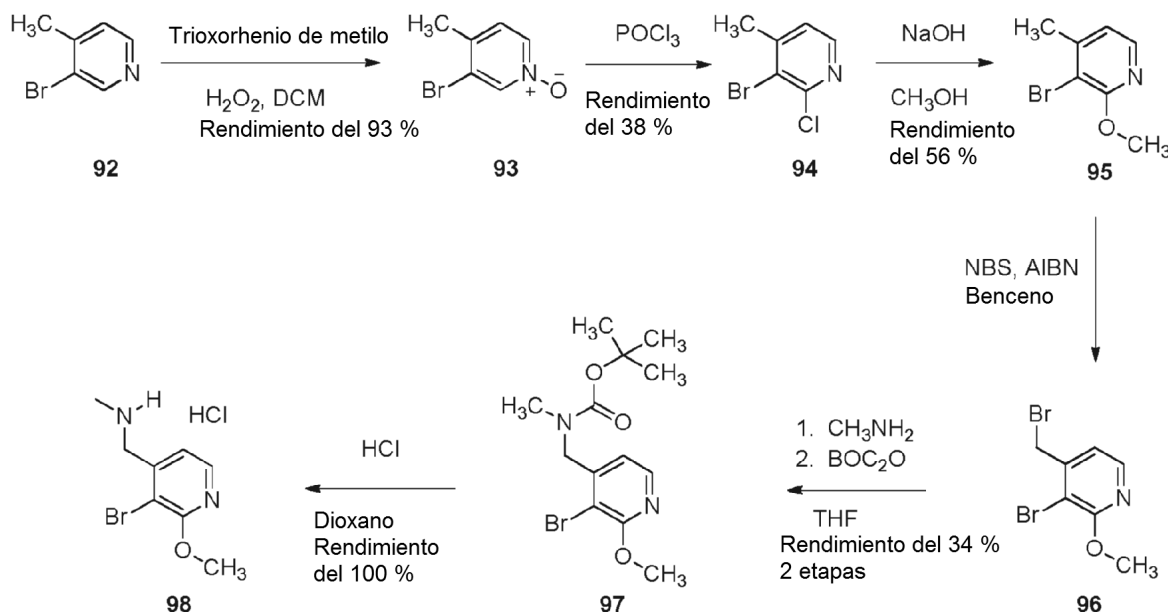
#### Etapa 6:

15 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 90** (1,5 g, rendimiento del 83 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,57 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

#### Etapa 7:

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 91** (1,3 g, rendimiento del 83 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,47 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H). CLEM m/z 335  $[M+H]^+$ .

#### 20 Preparación de 1-(3-bromo-2-metoxipiridin-4-il)-N-metilmetanamina (98)



#### Etapa 1:

25 A una solución del **compuesto 92** (5,0 g, 29 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió trioxorhenio de metilo (73 mg, 0,29 mmol) seguido de  $H_2O_2$  (50 % en agua, 3,6 ml, 58 mmol). La mezcla bifásica de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el **compuesto 93** en forma de un sólido de color blanco (5,1 g, rendimiento del 93 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,53 (s, 1 H), 8,15 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 7,40 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 2,35 - 2,27 (m, 3 H).

#### Etapa 2:

30 El **compuesto 93** (4,0 g, 21 mmol) se añadió en porciones a  $POCl_3$  puro (14 ml) a 0 °C dando como resultado una suspensión. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mayoría del  $POCl_3$  se retiró al vacío. Se añadió lentamente hielo al residuo seguido de adición cuidadosa de  $Na_2CO_3$  1 N. Una

vez que se completó la liberación de CO<sub>2</sub>, la solución se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con heptanos/EtOAc (0-20 %) para producir el **compuesto 94** en forma de un sólido de color blanco (1,65 g, rendimiento del 38 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 2,48 - 2,38 (m, 3 H).

#### Etapa 3:

En un tubo cerrado herméticamente, se añadió NaOMe (25 % en MeOH, 3,1 ml, 13 mmol) a una solución del **compuesto 94** (1,8 g, 8,7 mmol) en MeOH (17 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con heptanos/EtOAc (0-15 %) para proporcionar el **compuesto 95** en forma de un aceite transparente (991 mg, rendimiento del 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

#### Etapa 4:

A una solución del **compuesto 95** (990 mg, 4,9 mmol) en benceno (33 ml) se le añadió NBS (870 mg, 4,9 mmol) seguido de AIBN (40 mg, 0,25 mmol). La mezcla se puso en un baño de aceite a 80 °C. Después de seis horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-10 %) para proporcionar el **compuesto 96** en forma de un aceite (669 mg, 70 % puro por RMN). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

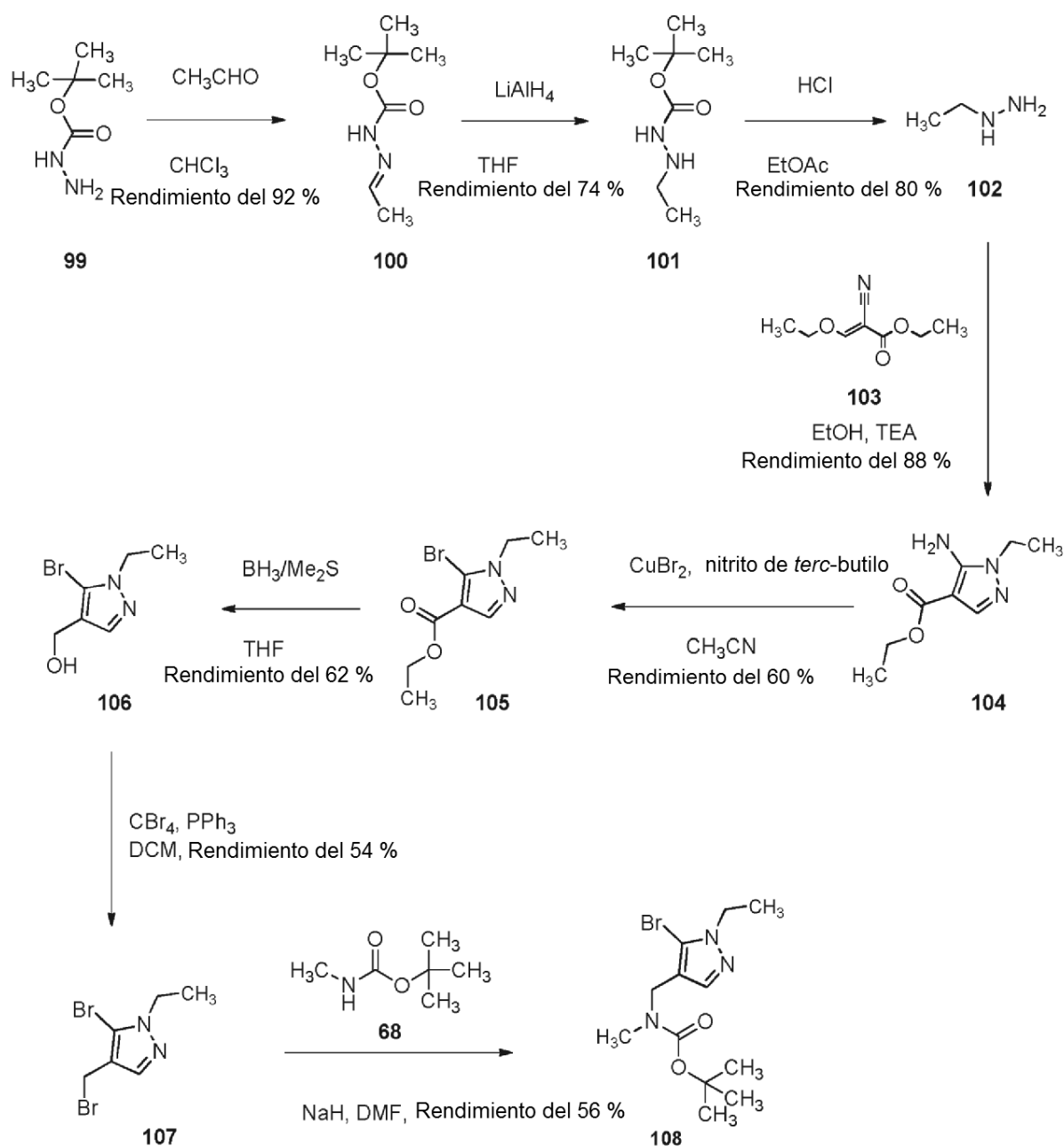
#### Etapa 5:

A una solución del **compuesto 96** (665 mg, 70 % puro) en THF (12 ml) se le añadió metil amina (2 M en THF, 3,5 ml, 6,9 mmol). Después de 2 horas, se añadió Boc<sub>2</sub>O (1,5 g, 6,9 mmol) se añadió. Después de otras 2 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-20 %) para proporcionar **compuesto 97** en forma de una goma transparente (552 mg, 34 % durante 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 1,56 - 1,16 (m, 9 H).

#### Etapa 6:

A una solución enfriada (0 °C) del **compuesto 97** (530 mg, 1,6 mmol) en DCM (8,0 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 8 ml). El baño de hielo se retiró y se formó un precipitado de color blanco. Una vez completado por CLEM, la mezcla se concentró para proporcionar el **compuesto 98** en forma de un sólido de color blanco (cuantitativo).

**Preparación de ((5-bromo-1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (108).**

**Etapas 1:**

5 A una solución en agitación del **compuesto 99** (145 g, 1,1 mol) en  $\text{CHCl}_3$  (1,4 l) se le añadió gota a gota  $\text{MeCHO}$  (40 % en agua, 500 g, 4,5 mol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/ $\text{EtOAc}$  = 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el **compuesto 100** en forma de un aceite de color amarillo claro (160 g, rendimiento del 92 %).

**Etapas 2:**

10 A una suspensión en agitación de  $\text{LiAlH}_4$  (22,5 g, 0,505 mol) en THF seco (1 l) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 100** (80 g, 0,505 mol) a  $-10^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (100 ml) por debajo de  $0^\circ\text{C}$ , se vertió  $\text{EtOAc}$  (500 ml) en la reacción anterior y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró al vacío y dio un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (en éter de petróleo sobre gel de sílice/ $\text{EtOAc}$  20/1-10/1) para dar el **compuesto 101** en forma de un aceite incoloro (60 g, rendimiento del 74 %).

15

**Etapa 3:**

5 A una solución en agitación del **compuesto 101** (60 g, 0,375 mol) en EtOAc (100 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 N en EtOAc (200 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró, la torta se recogió y se secó a presión reducida para dar el **compuesto 102** en forma de un sólido de color blanco (40 g, rendimiento del 80 %).

**Etapa 4:**

10 Una mezcla del **compuesto 102** (40 g, 0,3 mol) y el **compuesto 103** (56 g, 0,33 mol) y TEA (105 ml, 0,76 mol) en EtOH (500 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para conseguir un residuo, que se diluyó con EtOAc (500 ml). La solución se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (10/1~3/1) para dar el **compuesto 104** en forma de un sólido de color blanco (48 g, rendimiento del 88 %).

**Etapa 5:**

15 A una solución en agitación de nitrito de *tert*-butilo (35 ml, 0,31 mol) y CuBr<sub>2</sub> (56,3 g, 0,252 mol) en CH<sub>3</sub>CN (1 l) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 104** (38 g, 0,21 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en HCl ac. 6 N (400 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (20/1~1/1) para dar el **compuesto 105** en forma de un aceite de color amarillo claro (35 g, rendimiento del 60 %).

**Etapa 6:**

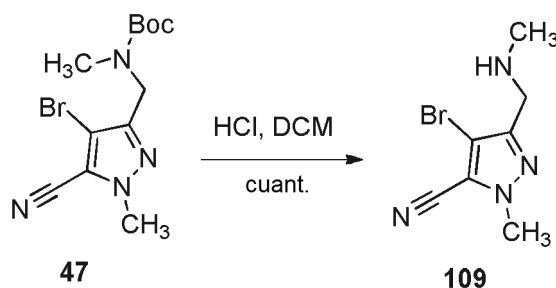
25 A una solución en agitación del **compuesto 105** (20 g, 81 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió gota a gota BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S (1 N, 81 ml, 0,81 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se sometió a reflujo durante 4 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml) a 0 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (6/1 ~3/1) para dar el **compuesto 106** en forma de un aceite de color amarillo claro (10 g, rendimiento del 62 %).

**Etapa 7:**

35 A una solución en agitación del **compuesto 106** (10 g, 48,8 mmol) y PPh<sub>3</sub> (15,4 g, 58,5 mmol) en DCM seco (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de CBr<sub>4</sub> (19,3 g, 58,8 mmol) en DCM a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (50/1~10/1) para dar el **compuesto 107** en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, rendimiento del 54 %).

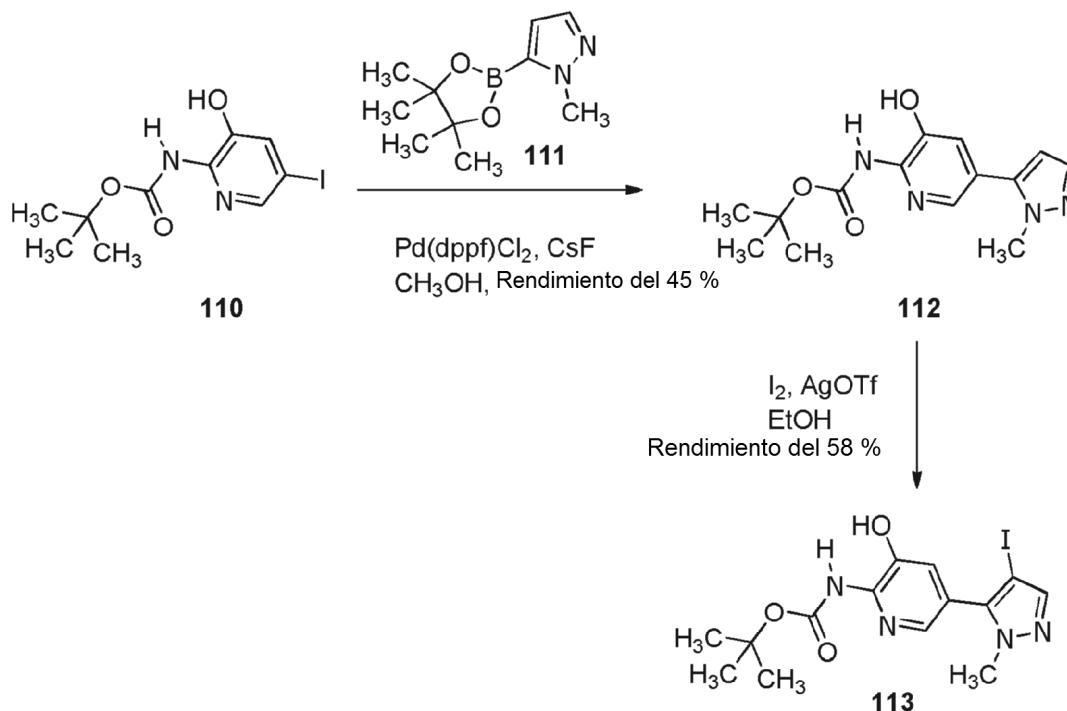
**Etapa 8:**

40 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **compuesto 70** se usó para preparar el **compuesto 108** en forma de un aceite incoloro (4,8 g, rendimiento del 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (s, 1 H), 4,28 - 4,25 (m, 2 H), 4,23 (d, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H), 1,44 - 1,38 (m, 3 H). CLEM m/z 318/320 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 4-bromo-1-metil-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-carbonitrilo (109)**

A una solución a 0 °C del **compuesto 47** (1,0 g, 3,0 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (3,8 ml, 15 mmol). Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío para dar el **compuesto 109** (810 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

**Preparación de (3-hidroxi-5-(4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (113).**



5

**Etapla 1:**

A una mezcla del **compuesto 110** y del **compuesto 111** en MeOH se le añadió CsF 2 M en agua. La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió PdCl<sub>2</sub>dppf 1:1 con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-75 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el producto se fracturó usando DCM/Et<sub>2</sub>O para dar el **compuesto 112** (960 mg, rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ 1,46 (s, 9 H) 3,85 (s, 3 H) 6,44 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

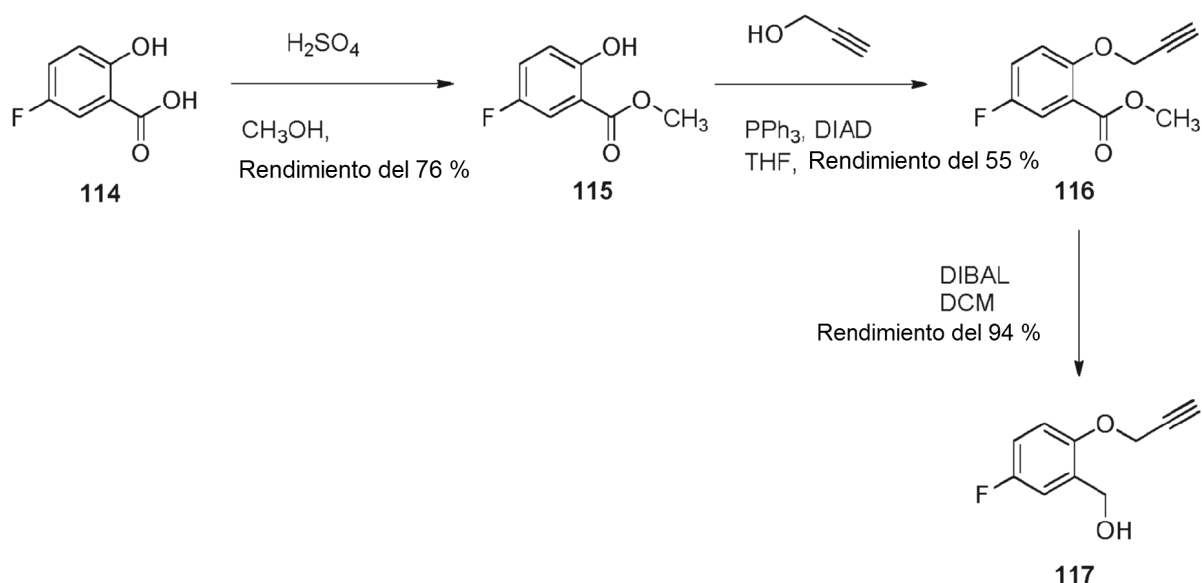
10

**Etapla 2:**

A una mezcla del **compuesto 112** (960 mg, 3,3 mmol) y AgOTf (850 mg, 3,3 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió una solución de I<sub>2</sub> (0,25 M en EtOH, 13 ml, 3,31 mmol). Después de 1 hora, se añadieron adicionalmente AgOTf (425 mg, 1,66 mmol) y I<sub>2</sub> (0,25 M en EtOH, 6,6 ml, 1,66 mmol). Una vez que la CLEM mostró que la reacción se completó, la mezcla se filtró y el licor madre se diluyó con EtOAc, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturada/agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con HCl 4 N y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida of gel de sílice, que eluyó con heptanos/EtOAc (0-100 %) y dio el **compuesto 113** en forma de un sólido de color crema (800 mg, rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,47 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,28 (s a, 1 H).

20

**Preparación de (5-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanol (117).**

**Etapa 1:**

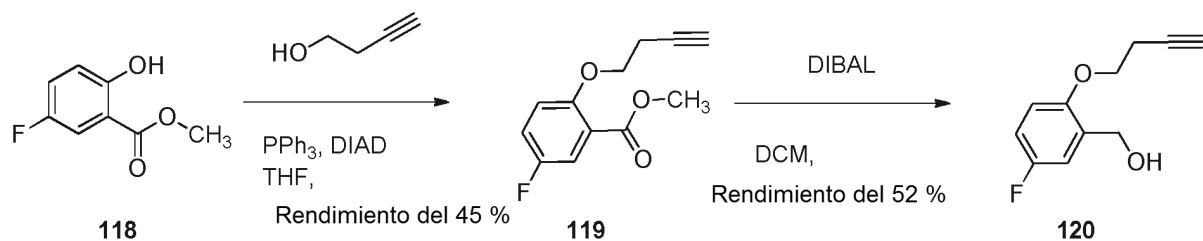
5 A una solución del **compuesto 114** (2,5 g, 16 mmol) en metanol (32 ml) se le añadió ácido sulfúrico (2,0 ml, 21 mmol). La solución se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 x) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el **compuesto 115** en forma de un sólido de color crema (2,1 g, rendimiento del 76 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,89 (s, 3 H), 7,01 (dd,  $J = 9,1,4,5$  Hz, 1 H), 7,40 (td,  $J = 8,6, 3,2$  Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

**Etapa 2:**

10 A una solución del **compuesto 115** (2,1 g, 12 mmol), alcohol de propargilo (830  $\mu\text{l}$ , 14 mmol) y trifetilfosfina (4,8 g, 18 mmol) en THF (31 ml) se le añadió TEA (1,7 ml, 12 mmol) seguido de DIAD (3,7 ml, 18 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-30 %) para dar el **compuesto 116** en forma de un sólido similar a una aguja (1,4 g, rendimiento del 55 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,51 - 3,64 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,86 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2 H), 7,25 (dd,  $J = 9,1,4,3$  Hz, 1 H), 7,38 - 7,55 (m, 2 H).

**Etapa 3:**

20 A una solución enfriada ( $-78^\circ\text{C}$ ) del **compuesto 116** (1,4 g, 6,7 mmol) en DCM (34 ml) se le añadió gota a gota DIBAL (1 M en hexanos, 18,5 ml, 18,5 mmol) mediante una bomba de jeringa a  $\sim 1$  ml/min. La reacción se interrumpió con MeOH (10 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . El baño de hielo seco se retiró, después se añadió tartrato de sodio y potasio saturado (40 ml) y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el **compuesto 117** en forma de un aceite transparente (1,1 g, rendimiento del 94 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,55 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 4,48 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 4,79 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2 H), 5,20 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 6,2, 1,6$  Hz, 2 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H).

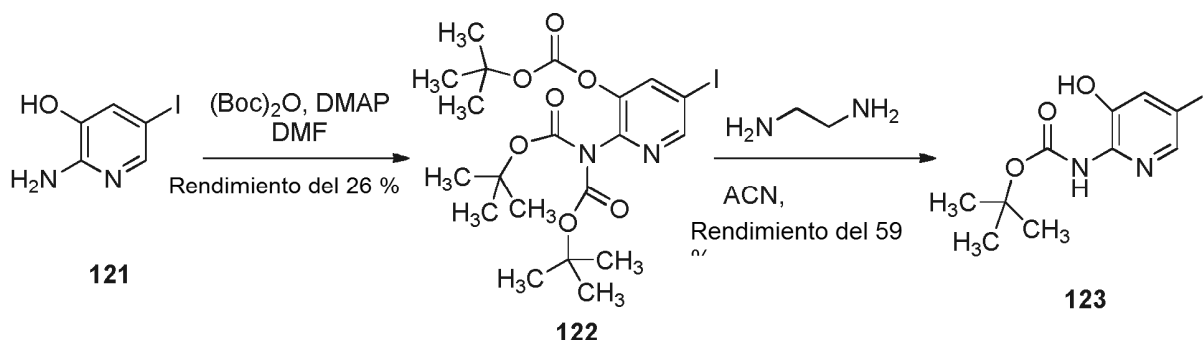
**25 Preparación de (2-(but-3-in-1-iloxi)-5-fluorofenil)metanol (120).****Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 117** se usó para preparar el **compuesto 119** (13 g, rendimiento del 45 %).

### Etapa 2:

5 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **compuesto 117** se usó para preparar el **compuesto 120** (13 g, rendimiento del 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,20 - 7,17 (m, 1 H), 7,05 - 6,96 (m, 2 H), 5,20 (t, 1 H), 4,54 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 2,90 (t, 1 H), 2,66 - 2,62 (m, 2 H). CLEM m/z 176 [M - OH]<sup>+</sup>.

### Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (3-hidroxi-5-yodo-piridin-2-il)-carbámico (123)



### Etapa 1:

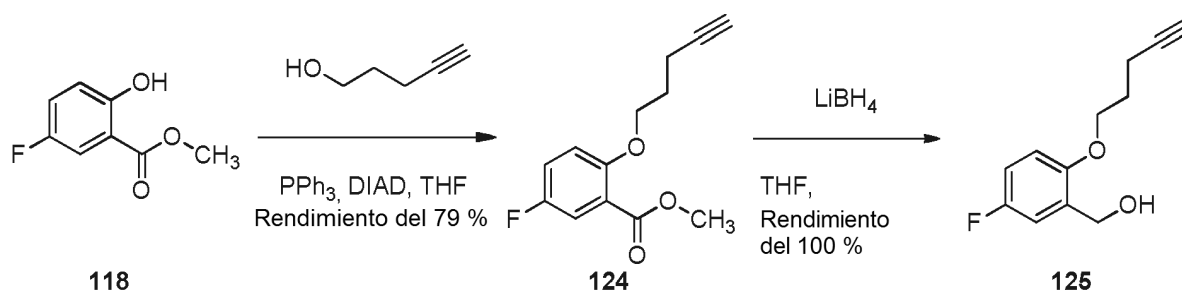
10 Una mezcla de 2-amino-5-yodopiridin-3-ol **compuesto 121** (623 mg, 2,64 mmol), 4-dimetaminopiridina (64,5 mg, 0,528 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,73 g, 7,92 mmol) en DMF (7,5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato ac. sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho ISCO de 40 g) usando un gradiente de 0-35 % de EtOAc/heptano como eluyente para dar el **compuesto 122** (372 mg, 26,3 %) en forma de una goma. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 1,48 (2, 9 H), 1,39 (s, 18 H)

15

### Etapa 2:

20 Una mezcla del **compuesto 122** (106 mg, 0,98 mmol) y N,N-dietilendiamina (30,6 μl, 0,218 mmol) en Acetonitrilo (1 ml) se agitó a TA durante 5 h. El material de partida aún era evidente mediante CLEM. Se añadió más N,N-dietilendiamina (280 μl, 0,198 mmol). Después de agitar a TA durante otra 1 h, la CLEM indicó que la reacción se completó. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-50 % diclorometano/heptano como eluyente para obtener **compuesto 123** en forma de un sólido de color blanco en rendimiento del 59 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 10,29 (s a, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H).

25 **Preparación de (5-fluoro-2-(pent-4-in-1-iloxi)fenil)metanol (125).**



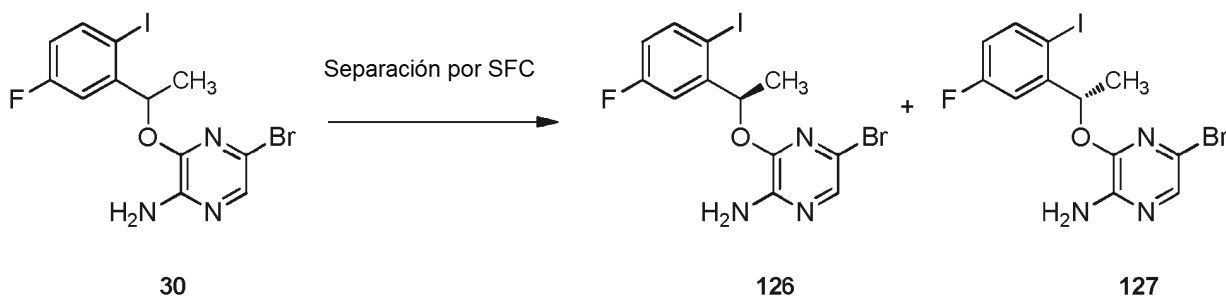
### Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 117** se usó para preparar el **compuesto 124** (10,0 g, rendimiento del 79 %).

30 **Etapa 2:**

A una solución en agitación del **compuesto 124** (9,0 g, 38,1 mmol) en THF seco (180 ml) se le añadió en porciones  $\text{LiBH}_4$  (2,1 g, 95,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 6: 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml x 2), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15:1) para dar el **compuesto 125** en forma de un aceite de color amarillo (9,0 g, rendimiento del 10 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,22 - 7,19 (m, 1 H), 7,08 - 6,98 (m, 2 H), 5,23 (t, 1 H), 4,55 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 2,88 (t, 1 H), 2,40 - 2,38 (m, 2 H), 1,97 - 1,91 (m, 2 H). CLEM  $m/z$  191  $[\text{M} - \text{OH}]^+$ .

10 **Separación SFC de 5-bromo-3-[1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi]pirazin-2-amina (30) en 5-bromo-3-[(1R)-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi]pirazin-2-amina (126) y 5-bromo-3-[(1S)-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi]pirazin-2-amina (127)**

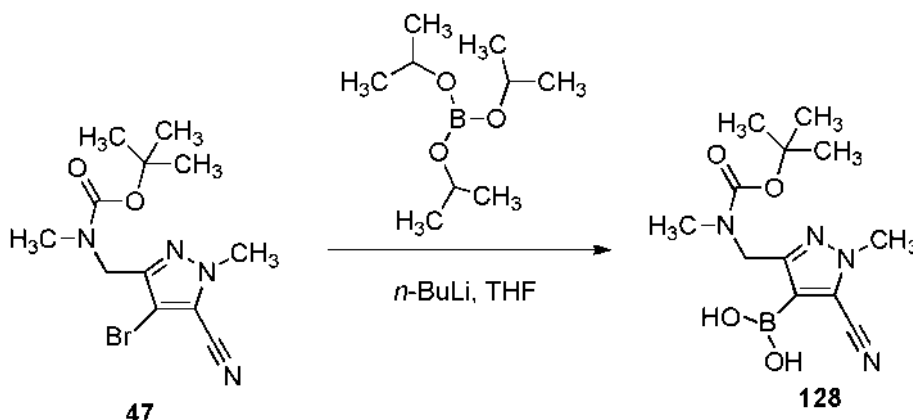


El compuesto **30** (18 g) se resolvió por SFC y dio el **compuesto 126** (Pico 1) (7,75 g, 86 %) y el **compuesto 127** (Pico 2) (7,72 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. Una columna Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros) se eluyó con metanol al 15 % en  $\text{CO}_2$  a 14 MPa (140 bar) en un caudal de 3 ml/min y dio el Pico 1, tiempo de retención de 3,76 minutos y Pico 2, tiempo de retención de 4,51 minutos.

**Compuesto 126 (Pico 1):** ee del 99 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,87 (dd,  $J = 5,8, 8,8$  Hz, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 2 H), 6,98 (dt,  $J = 3,0, 8,6$  Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,18 - 6,04 (m, 1 H), 1,53 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H). CLEM  $m/z$  437/439  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Compuesto 127 (Pico 2):** > ee del 98 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 5,8, 8,8$  Hz, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 2 H), 6,97 (dt,  $J = 3,1, 8,5$  Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,17 - 6,04 (m, 1 H), 1,52 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  437/439  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

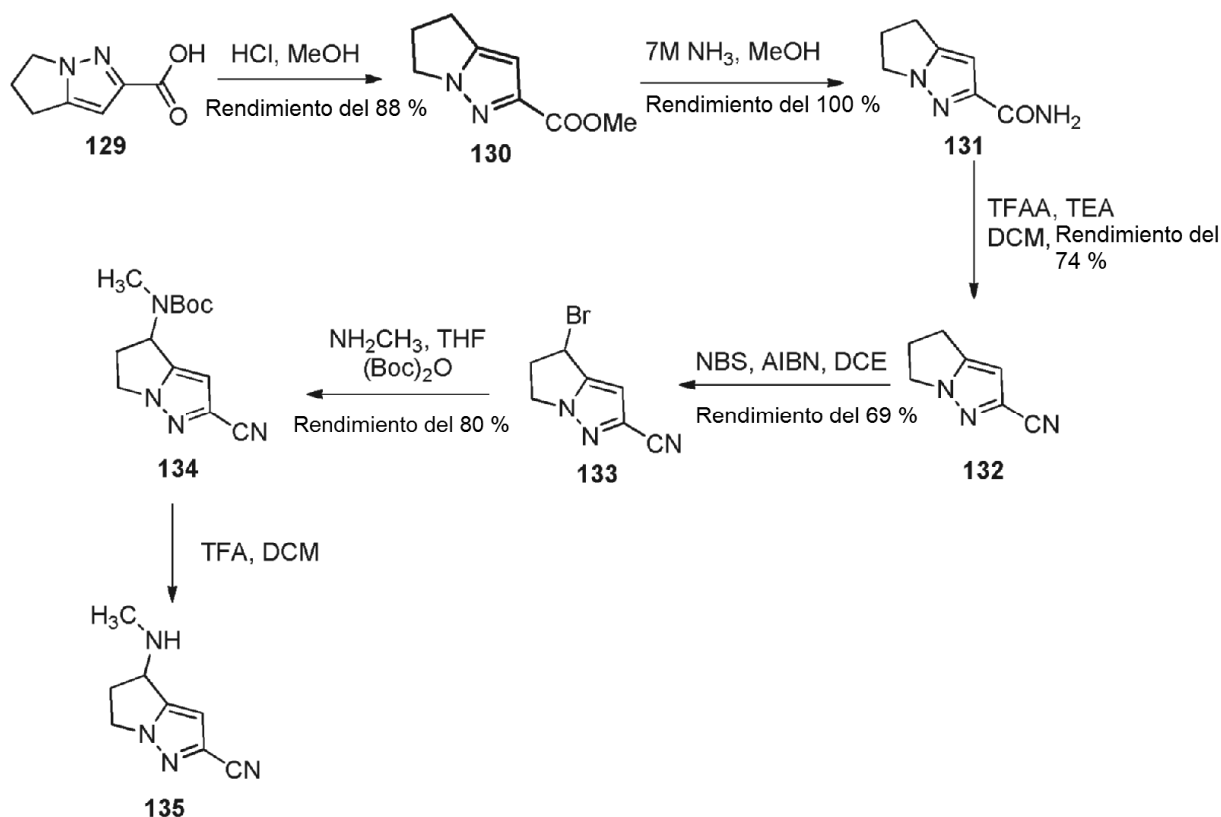
25 **Preparación de ácido (3-[[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (128)**



A una solución del **compuesto 47** (800 mg, 2,43 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  (1,2 ml, 2,5 M en hexanos, 3,2 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se volvió de color naranja y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una solución de borato de triisopropilo (0,85 ml, 3,64 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota HCl 1 N (6 ml) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc/salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo el volumen mínimo para dar 738 mg de un residuo, que se recogió en MeOH (17,2 ml) para proporcionar una solución 0,14 M del compuesto 128, que se usó sin purificación adicional.



## Preparación de 4-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carbonitrilo (135)



## Etapa 1:

- 5 Una solución del **compuesto 129** (284 mg, 1,87 mmol) en MeOH (10 ml) se trató con 4 gotas de HCl conc. La reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. La reacción se concentró, y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La reacción se extrajo con EtOAc, y los orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron para dar el **compuesto 130** (273 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM ES *m/z* 167 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2:

- 10 Una mezcla del **compuesto 130** (273 mg, 1,64 mmol) en NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 horas. La reacción se concentró hasta un sólido de color blanquecino, que se redisolvió en NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (5 ml) y se calentó durante un adicional de 60 horas. La reacción se concentró para dar el **compuesto 131** (276 mg, 100 %) en forma de un sólido de color parduzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM ES *m/z* 152 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3:

- 15 A una suspensión del **compuesto 131** (248 mg, 1,64 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,686 ml, 4,92 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió TFAA (0,456 ml, 3,28 mmol). Después de 1,5 horas, la CLEM mostró que la reacción se completó. La reacción se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) para dar 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-2-carbonitrilo, **compuesto 132** (168 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,70 (s, 1 H) 4,13 - 4,21 (m, 2 H) 2,89 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H).

## Etapa 4:

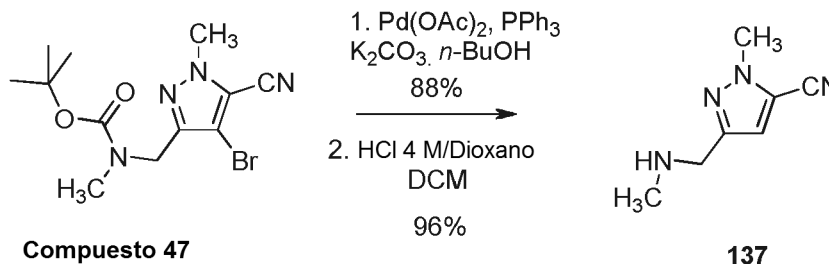
- 25 El **compuesto 132** (165 mg, 1,24 mmol), NBS (451 mg, 2,51 mmol) y AIBN (10,2 mg, 0,062 mmol) se combinaron en DCE (8 ml), y la reacción se calentó a 85 °C durante 60 horas. La reacción se concentró para dar a un sólido de color crema. Se añadió agua (10 ml), y el acuoso se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % EtOAc/heptanos) para dar el **compuesto 133** (182 mg, 69 %) en forma de un aceite espeso de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,59 (s, 1 H) 5,35 (dd, *J* = 6,82, 1,77 Hz, 1 H) 4,35 - 4,46 (m, 1 H) 4,21 - 4,29 (m, 1 H) 3,28 (ddt, *J* = 14,81, 8,32, 8,32 Hz, 1 H) 2,95 (ddt, *J* = 14,59, 6,76, 1,96 Hz, 1 H).

**Etapa 5:**

A una solución enfriada del **compuesto 133** (182 mg, 0,858 mmol) en THF (8 ml) se le añadió  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  2 M en THF (1,27 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 14 horas. La CLEM muestra ~ el 50 % de la finalización. Se añadió un adicional de 4 ml de  $\text{NH}_2\text{CH}_3$  2 M en THF y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (281 mg, 1,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró, y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar un residuo de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-50 % EtOAc/heptano) para dar el **compuesto 134** (180 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,44 (d,  $J = 0,76$  Hz, 1 H) 5,53 - 5,82 (m, 1 H) 4,33 (ddd,  $J = 11,68, 9,28, 4,55$  Hz, 1 H) 4,13 (ddd,  $J = 11,75, 8,72, 6,82$  Hz, 1 H) 2,98 (dtd,  $J = 13,58, 8,94, , 4,67$  Hz, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,49 (d,  $J = 5,56$  Hz, 1 H) 1,43 (s, 9 H). CLEM ES  $m/z$  263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 6:**

A una solución del **compuesto 134** (180 mg, 0,686 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). La reacción se completó después de 1 hora. Se concentró para dar el **compuesto 135** (237 mg) en forma de un aceite espeso de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. CLEM ES  $m/z$  163  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

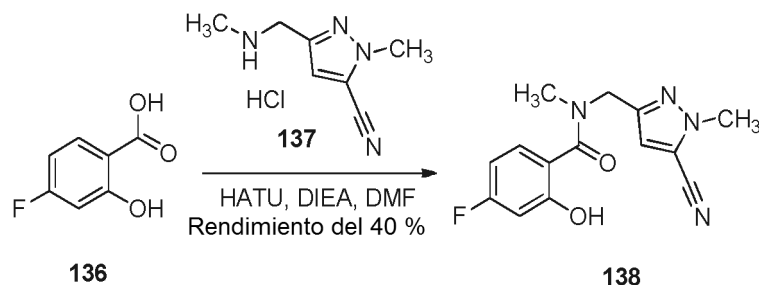
**Preparación de 1-Metil-3-((metilamino)metil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (137)****Etapa 1:**

Una suspensión del **compuesto 47** (118 g, 358 mmol) en n-butanol (1,20 l) se desgasificó y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99,0 g, 716 mmol), trifenilfosfina (18,7 g, 71,3 mmol) y acetato de paladio (II) (4,00 g, 17,8 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 horas, alcanzando 80 °C después de 1 hora y consiguiendo reflujo después de 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó con agua (1 l) y salmuera (1 l). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. Al reposar durante una noche, se formó una pequeña cantidad de precipitado y así la mezcla se filtró y después se concentró al vacío para dar 117,4 g de aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/heptano) dio el intermedio protegido con Boc, el **compuesto 137A** en forma de un aceite de color amarillo (74,8 g, 83,5 %). Las fracciones impuras se combinaron para dar 5,98 g de aceite de color amarillo que se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en heptano incrementando la polaridad a EtOAc puro. Esto dio un adicional de 3,92 g del **compuesto 137A** en forma de un aceite de color amarillo (4,4 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,68 (s, 1 H), 4,38 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM ES  $m/z$  251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 2:**

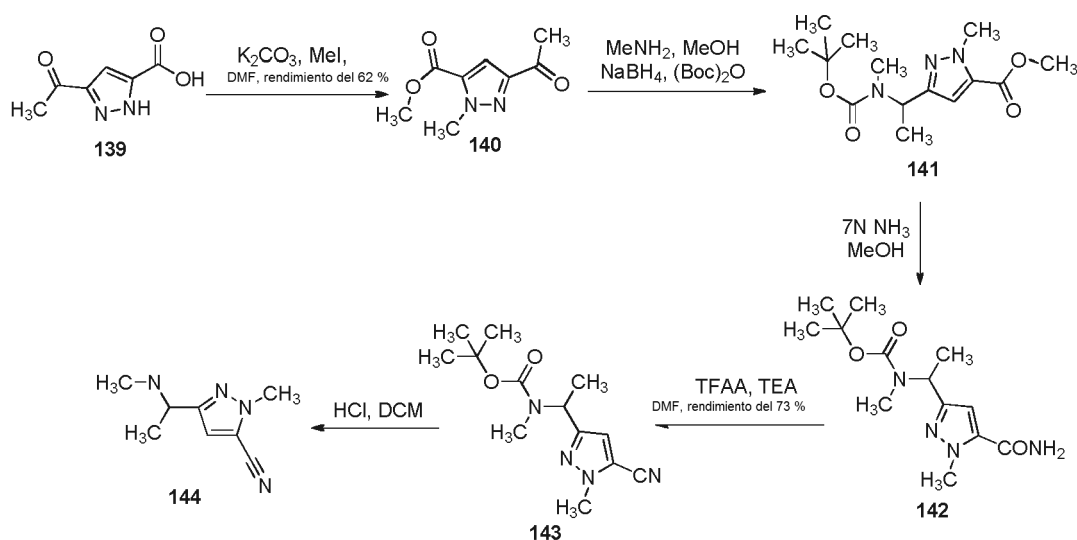
Una solución del **compuesto 137** (78,7 g, 314 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió a 0 °C en nitrógeno y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (400 ml, 1,6 mol) durante 5 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 150 ml, se enfrió y se filtró, lavándose con TBME (100 ml). El residuo se secó al aire para dar el **compuesto 137** en forma de un sólido cristalino incoloro (56,12 g, 96 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,50 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  151  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de N-[(5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-fluoro-2-hidroxi-N-metilbenzamida (138)**



5 A una solución de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico **136** (500 mg, 3,2 mmol), cloruro de (5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-*N*-metilmetanaminio **137** (600 mg, 3,2 mmol) y HATU (1,4 g, 3,5 mmol) en DMF (21 ml) se le añadió DIEA (2,8 ml, 16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (0-75 %) para proporcionar el **compuesto 138** (370 mg, 40 %) en forma de un semisólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,08 (s, 1 H) 7,19 (m, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,70 - 6,59 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 3,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H) 2,86 (s, 3 H). CLEM APCI *m/z* 298 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 1-metil-3-[1-(metilamino)etil]-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**144**)



10

#### Etapas 1:

15 A una suspensión en agitación del **compuesto 139** (200 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (450 mg, 3,26 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió yoduro de metilo (456 mg, 3,21 mmol) en un modo gota a gota a temperatura ambiente. El recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La CLEM indicó el consumo completo del material de partida y 2 productos en una proporción ~ 3 : 1. La mezcla se repartió entre EtOAc/salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera (1x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujeron al volumen mínimo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 10-75 %/heptano como eluyente. Se aislaron dos isómeros, siendo el mayor isómero el **compuesto 140** (146 mg de sólido de color blanco, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (s, 1 H) 4,25 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H). Regioisómero menor (49 mg, 21 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (s, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H).

20

#### Etapas 2:

25 A una solución del **compuesto 140** (1,13 g, 6,2 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una solución de metilamina (3,8 ml, 2 M en THF, 7,6 mmol). Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le añadió NaBH<sub>4</sub> (235 mg, 6,21 mmol). Inicialmente, se observó un desprendimiento de gas vigoroso, que cesó después de -30 minutos. La CLEM indicó la conversión completa a la amina. A la mezcla resultante se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (2 g, 9,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente

de EtOAc al 10-75 %/heptano como eluyente. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el **compuesto 141** (1,6 g, ~85 % puro) en forma de un aceite. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,67 (s, 1 H) 5,26 (c,  $J = 7,05$  Hz, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 1,43 (d,  $J = 7,30$  Hz, 12 H).

### 5 Etapa 3:

El **compuesto 141** (1,6 g, 5,4 mmol) se disolvió en amoníaco 7 M en metanol (20 ml). El recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 días. La CLEM indicó la conversión completa al producto deseado. La mezcla se concentró para dar el **compuesto 142** (1,496 g ~85 % puro) en forma de una goma. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,38 (s a, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 5,26 (c,  $J = 6,97$  Hz, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 1,41 (d,  $J = 7,05$  Hz, 3 H).

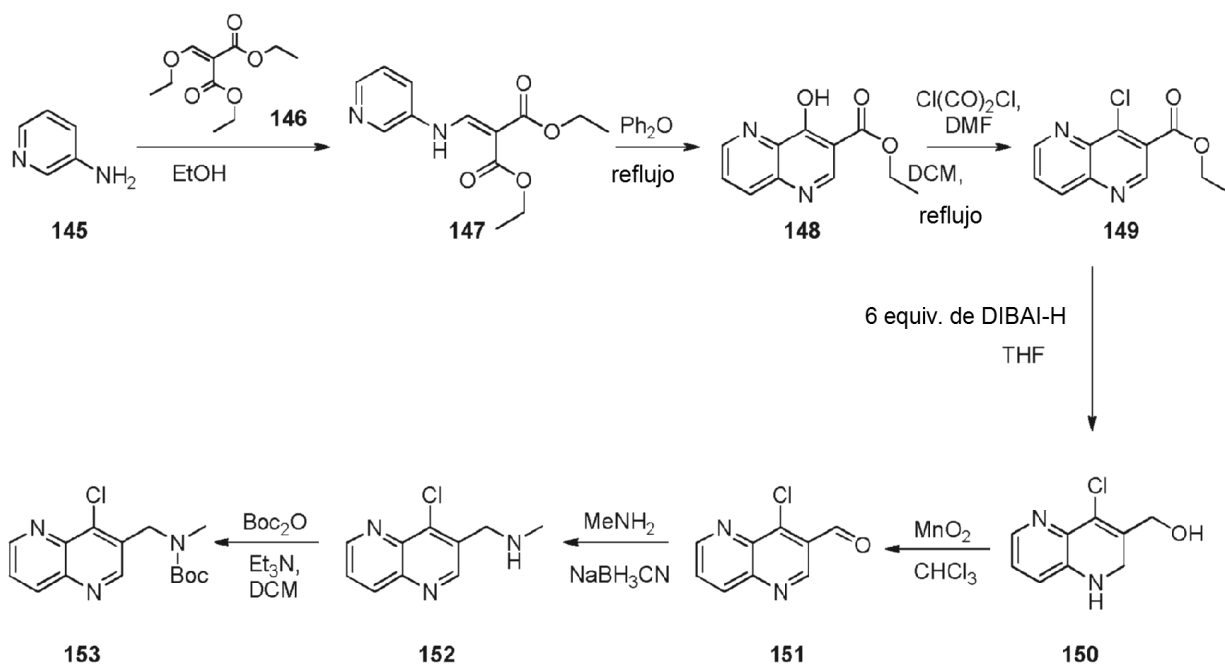
### 15 Etapa 4:

A una suspensión del **compuesto 142** (1,496 g, 5,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (2,2 ml, 15,9 mmol). La suspensión resultante se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (1,5 ml, 10,6 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 20 minutos. Después de que se completará la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre diclorometano y  $\text{NaHCO}_3$  acuosa. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar un aceite de color amarillo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 10-75 %/heptano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron para dar el **compuesto 143** (1,026 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,90 (s, 1 H) 5,27 (c,  $J = 7,13$  Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 1,37 - 1,51 (m, 12 H).

### 20 Etapa 5:

A una solución del **compuesto 143** (300 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (4,5 ml) se le añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 4,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución resultante se redujo al volumen mínimo. El residuo se concentró a partir de tolueno y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 1,5 horas para dar el **compuesto 144** (228 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (s a, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 4,42 (c,  $J = 6,88$  Hz, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 1,59 (d,  $J = 6,80$  Hz, 3 H).

### 30 Preparación de [(4-cloro-1,5-naftiridin-3-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo (153)



### Etapa 1:

Una mezcla del **compuesto 145** (35 g, 0,372 mol) y del **compuesto 146** (96,5 g, 0,447 mol) en EtOH (300 ml) se

sometió a reflujo durante una noche. La TLC (PE/EtOAc 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. Se añadió éter de petróleo (200 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró para dar el **compuesto 147** (95 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,03-11,00 (d, 1H), 8,50-8,41 (m, 3H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 1,62-1,18 (m, 6H).

#### Etapa 2:

A un disolvente a reflujo de Ph<sub>2</sub>O (200 ml) se le añadió en porciones el **compuesto 147** (30 g, 0,113 mol). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó entre 250-260 °C durante 30 minutos. La TLC (PE/EtOAc 1/1) mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en EtOAc (200 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (50 ml), EtOAc (50 ml) y éter de petróleo (50 ml) para dar el **compuesto 148** (11 g, 45 %) en forma de un sólido de color pardo.

#### Etapa 3:

A una suspensión del **compuesto 148** (12 g, 55 mmol) y DMF (5 ml) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (20 ml) por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante tres horas. La TLC (PE/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo. La mezcla se concentró al vacío para retirar DCM. La mezcla se extrajo con MTBE (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, PE/EtOAc 5/1) para dar el **compuesto 149** (6 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26 (s, 1 H), 9,17-9,16 (d, 1 H), 8,49-8,16 (d, 1H), 7,81-7,78 (t, 1H), 4,56-4,51 (c, 2H), 1,50-1,47 (m, 3H).

#### Etapa 4:

A una solución del **compuesto 149** (4 g, 16,9 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H (101,4 ml, 101,4 mmol, 1 M en tolueno) por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La TLC (PE/EtOAc 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. saturado (100 ml) por debajo de 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml x 5). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cristalización a partir de DCM (10 ml) para dar el **compuesto 150** (2,5 g, 75,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-7,95 (d, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,75-6,68 (t, 1 H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,79-3,71 (s a, 1 H), 1,70-1,63 (s a, 1 H)

#### Etapa 5:

Una mezcla del **compuesto 150** (2,5 g, 12,7 mmol) y MnO<sub>2</sub> (10 g, 115 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) se sometió a reflujo durante una noche. La TLC (PE/EtOAc 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (20 ml x 5). Los filtrados combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 151** (2,1 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,19-9,11 (m, 1H), 8,51-8,44 (m, 1 H), 7,86-7,79 (m, 1 H).

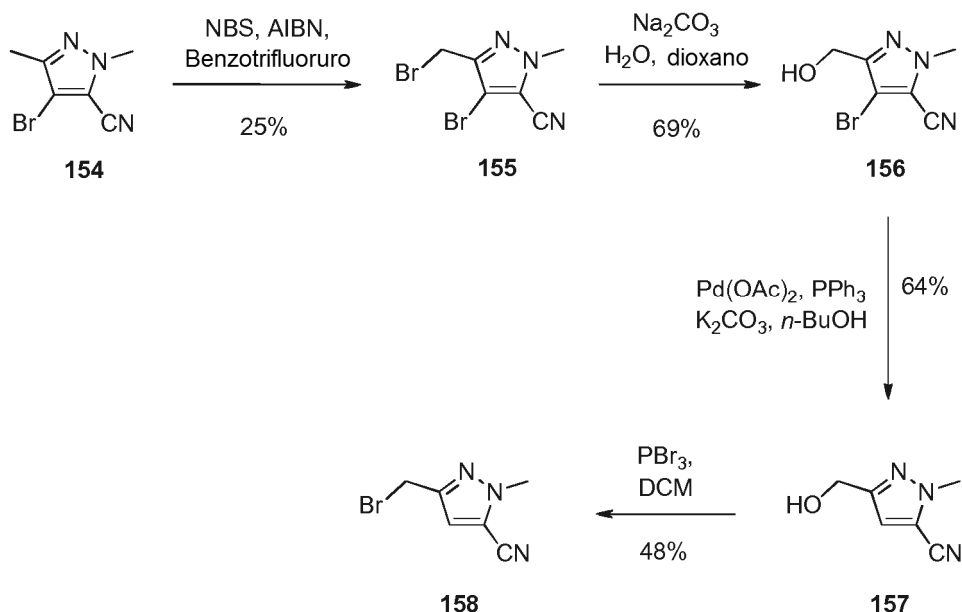
#### Etapa 6:

Una mezcla del **compuesto 151** (2,7 g, 14,02 mmol), MeNH<sub>2</sub>.HCl (1,9 g, 28,04 mmol), MgSO<sub>4</sub> (5 g) y Et<sub>3</sub>N (2,83 g, 158,04 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (2,5 g, 42,06 mmol) a la mezcla anterior y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La TLC (PE/EtOAc 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 152** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11-9,10 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, 1 H), 7,73-7,70 (m, 1 H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

#### Etapa 7:

A una solución del **compuesto 152** en bruto (~ 14,02 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (6,1 g, 28,06 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (2,86 g, 28,04 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC (PE/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc 3/1, F<sub>r</sub>, 0,15) para dar el **compuesto 153** (1,7 g, 36 % en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10-9,09 (d, 1 H), 8,88-8,86 (d, 1 H), 8,45-8,43 (d, 1 H), 7,72-7,71 (m, 1 H), 4,87-4,83 (d, 2H), 2,99-2,93 (d, 3H), 1,51-1,47 (d, 9H). CLEM m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (158)

**Etapa 1:**

El **compuesto 154** (25,0 g, 124,9 mmol) se disolvió en benzotrifluoruro (300 ml) y se añadieron NBS (31,1 g, 174,9 mmol) y AIBN (0,25 g, 1,53 mmol) a 45 °C. Después, la temperatura se incrementó a 80 °C y se calentó durante una hora. Se añadió AIBN adicional (0,25 g, 1,53 mmol) y se continuó calentando durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para dar una goma de color amarillo. La goma se recogió en DCM (300 ml) y los sólidos restantes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y se añadió MeOH frío al aceite de color amarillo. Después de dejar en reposo a 0 °C durante dos horas, el sólido incoloro resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH frío (2 x 20 ml). Después, el sólido se recrystalizó a partir de metilciclohexano para dar el **compuesto 155** en forma de un sólido incoloro (9,4 g, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

**Etapa 2:**

El **compuesto 155** (16,0 g, 57,36 mmol) se disolvió en dioxano (200 ml) y se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,4 g, 286,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (200 ml) y la mezcla bifásica calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el dioxano se retiró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (150 ml) y salmuera (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:3 EtOAc:heptano a 1:1 de EtOAc:heptano) para dar el **compuesto 156** en forma de un sólido incoloro (8,60 g, rendimiento del 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 1 H).

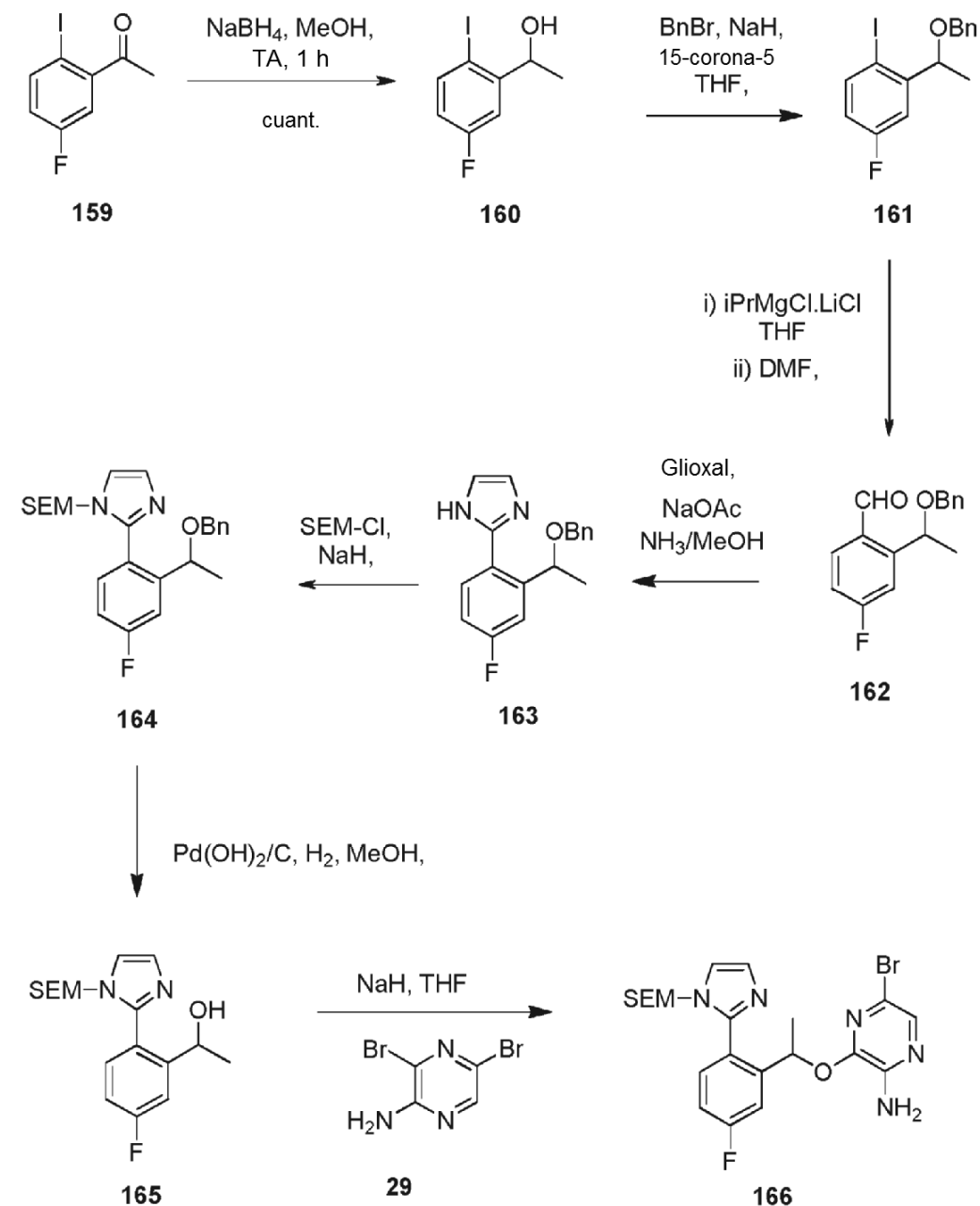
**Etapa 3:**

**compuesto 156** (8,60 g, 39,81 mmol) se disolvió en n-butanol (90 ml) y PPh<sub>3</sub> (2,09 g, 7,97 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (440 mg, 1,96 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,0 g, 79,6 mmol) se añadieron, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc : heptano) para dar el **compuesto 157** en forma de un sólido incoloro (3,49 g, 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 1 H).

**Etapa 4:**

El **compuesto 157** (3,47 g, 25,30 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota PBr<sub>3</sub> (3,12 ml, 32,89 mmol) para dar una suspensión de color blanco que se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante que contenía una goma de color amarillo pálido se diluyó con DCM (30 ml) y se inactivó mediante la adición cuidadosa de H<sub>2</sub>O (20 ml) y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 DCM : heptano) para dar el **compuesto 158** en forma de un aceite incoloro (2,43 g, rendimiento del 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,82 (s, 1 H), 4,43 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Preparación de 5-bromo-3-{1-[5-fluoro-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)fenil]etoxi}pirazin-2-amina (166)



**Etapas:**

- 5 La reacción se realizó en 2 lotes de 50 g cada uno para la adición en porciones de  $\text{NaBH}_4$ . A una solución enfriada (baño de hielo) del **compuesto 159** (100 g, 379 mmol) en THF (800 ml) y MeOH (400 ml), se le añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (28,7 g, 757 mmol) (2 g cada uno) durante un periodo de 2 horas (se observó un fuerte desprendimiento de gas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los análisis de TLC indicaron la finalización. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml), los orgánicos se separaron y se lavaron de nuevo con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 ml), agua (1x 300 ml), después salmuera (1x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y los disolventes se retiraron al vacío para dar el **compuesto 160** (104,1 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,80 (dd,  $J = 8,6, 5,7$  Hz, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 10,4, 3,2$  Hz, 1 H), 6,92 (td,  $J = 8,4, 3,2$  Hz, 1 H), 5,55 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1 H), 4,71-4,76 (m, 1 H), 1,26 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

15 **Etapas:**

Una solución del **compuesto 160** (119,7 g, 450 mmol) en THF (300 ml) se añadió mediante un embudo de adición a una suspensión enfriada con hielo de NaH (60 % en peso, 19,8 g, 495 mmol) en THF (500 ml) (tiempo de adición ~1 hora). Se añadió 15-corona-5 r (13,3 ml, 67,5 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió una solución de BnBr (51 ml, 427 mmol) en THF (300 ml) (-20 min, se observó una pequeña exotermia de hasta ~40 °C). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (200 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), los orgánicos se separaron, después se lavaron de nuevo con NH<sub>4</sub>Cl (200 ml), agua (300 ml), después salmuera (2x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se retiraron al vacío para dar un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Heptano/EtOAc - 99:1 a 8:2) para dar el **compuesto 161** (144,3 g, 90 %) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (dd, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,24 (m, 6H), 7,00 (td, *J* = 8,5, 3,1 Hz, 1 H), 4,63 (cd, *J* = 6,4, 1,5 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

### Etapa 3:

Una solución del **compuesto 161** (50 g, 140 mmol) en THF (500 ml) se enfrió a -45 °C (T interna). Una solución de *i*-PrMgCl.LiCl (1,3 M en THF, 121 ml, 160 mmol) se añadió mediante un embudo de adición (-20 min de periodo de adición) manteniendo la reacción T interna entre -40 y -50 °C. Después de agitar durante 1 hora, se había formado una suspensión de color blanco. Después de otra hora, se añadió una solución de DMF (15,5 ml, 201 mmol) en THF (100 ml) (-30 min de adición). La mezcla de reacción transparente resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (3x 300 ml), después salmuera (2x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes se retiraron al vacío para dar 2-(1-(benciloxi)etil)-4-fluorobenzaldehído, **compuesto 162** (37,9 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,16 (m, 8H), 5,61 - 5,38 (m, 1 H), 4,41 (s, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

### Etapa 4:

Se añadieron glioxal (88,2 ml, 771,6 ml) seguido de NaOAc (95,5 g, 701,5 mmol) a una solución enfriada (baño de hielo) del **compuesto 162** (38,22 g, 140,3 mmol) en MeOH (100 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadió NH<sub>3</sub> 7 N en una solución de MeOH (425 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otros 10 min antes de cerrarla herméticamente en un autoclave y se calentó a 120 °C durante 5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, los disolventes se retiraron al vacío para dar una pasta de color negro que se disolvió de nuevo en DCM (600 ml), después se lavó con una solución acuosa 1:1 de NH<sub>4</sub>Cl/HCl 1 M (2x 500 ml), después salmuera (1x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se retiraron al vacío y el residuo (adsorbido en celite) se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Heptano/EtOAc - 9:1 a 1:1). Los sólidos de color pardo aislados se purificaron adicionalmente mediante suspensión en una cantidad mínima de EtOAc seguido de filtración. Después del secado al vacío, el **compuesto 163** (16,2 g, 39 %) se aisló en forma de sólidos de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 8H), 5,47 (s, 1H), 4,43 - 4,12 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 297 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 5:

Se añadió en porciones NaH (60 % en peso, 2,23 g, 55,7 mmol) a una solución enfriada de (baño de hielo) del **compuesto 163** (14 g, 47,2 mmol) en THF (250 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir gota a gota SEM-Cl (9,28 ml, 55,7 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la reacción se puso en un baño de hielo, después se detuvo mediante la adición lenta de (150 ml), después se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Heptano/EtOAc - 7:3 to 1:1) para dar el **compuesto 164** (32 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,36-7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 7H), 7,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 5,22 - 5,05 (m, 2H), 4,57 (cd, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 1 H), 4,37 - 4,12 (m, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,85 - 0,63 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 427 [M+H]<sup>+</sup>.

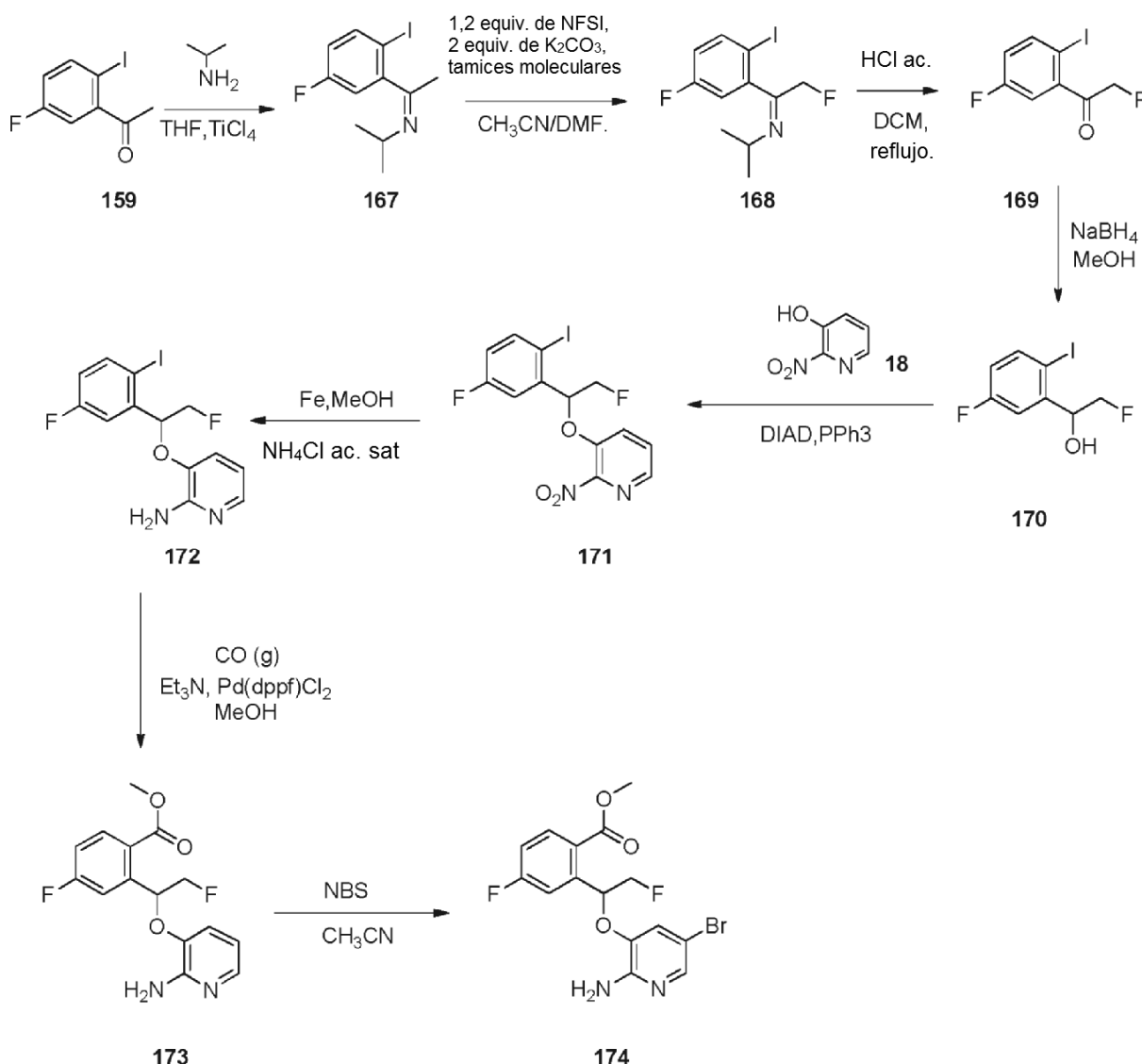
### Etapa 6:

A una solución en agitación del **compuesto 164** (24 g, 56,3 mmol) en MeOH (375 ml) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20 % en peso (5 g), y la mezcla resultante se calentó a 50 °C en una atmósfera de H<sub>2</sub> (206,84 KPa (30 psi)) durante 6 horas, después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que lavó los filtrados con MeOH. Los licores madre se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Heptano/EtOAc - 3:1 to 1:1) para dar el **compuesto 165** (18,19 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,16 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 5,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 4,68-4,74 (m, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 9,0, 7,3 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,83 - 0,73 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 337 [M+H]<sup>+</sup>.



**Etapa 7:**

Una solución del **compuesto 165** (18,19 g, 54,06) en THF (200 ml) se enfrió en un baño de hielo antes de añadirse NaH (60 % en peso, 2,59 g, 64,87 mmol) (en 3 porciones). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una solución del **compuesto 29** (16,4 g, 64,87 mmol) en THF (50 ml) se añadió mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), después se lavó con agua (2x 300 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron al vacío para dar los sólidos de color oscuro en bruto. Estos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Heptano/EtOAc - 9:1 to 1:1) para dar el **compuesto 166** (19,36 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (dd, *J* = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 3H), 7,29 (td, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,08 - 5,89 (m, 1 H), 5,32 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,16 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (ddd, *J* = 10,1,6,2, 2,5 Hz, 2H), -0,00 (s, 9H). CLEM APCI m/z 508/509 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 2-{1-[(2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-fluoroetil}-4-fluorobenzoato de metilo (174)****Etapa 1:**

A una solución del **compuesto 159** (40 g, 0,153 mol) e isopropilamina (36,2 g, 0,613 mol) en THF seco (500 ml) se le añadió gota a gota TiCl<sub>4</sub> (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 10/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró. El filtrado se vertió en una solución 0,5 M de NaOH (500 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se

concentraron para dar el **compuesto 167** (43 g, 93,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

#### Etapa 2:

5 A una mezcla de NFSI (25 g, 79,4 mmol)  $K_2CO_3$  (18,4 g, 132,4 mmol) y tamices moleculares de 4Å (25 g) en  $CH_3CN/DMF$  seca (250 ml/50 ml) se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió el **compuesto 167** (20 g, 66,2 mmol) a la mezcla. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 10: 1) indicó que se había consumido el 90 % del **compuesto 167**. Se añadió  $Et_3N$  (5 ml) a mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se filtró. El filtrado se vertió a una solución 0,5 M de NaOH (300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron para dar el **compuesto 168** (20 g, 95 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó directamente sin purificación adicional.

#### Etapa 3:

15 A una solución del **compuesto 168** (27,8 g, 86,3 mmol) en  $CH_2Cl_2/H_2O$  (250 ml/200 ml) se le añadió HCl concentrado (50 ml). Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. la TLC (éter de petróleo: EtOAc = 50:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el **compuesto 169** (13 g, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### Etapa 4:

20 A una solución del **compuesto 169** (13 g, 45,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió en porciones  $NaBH_4$  (3,4 g, 91,9 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con  $H_2O$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron para dar el **compuesto 170** (13 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

#### Etapa 5:

30 A una solución en agitación del **compuesto 170** (4,5 g, 15,8 mmol), **compuesto 18** (2,23 g, 15,8 mmol) y  $PPh_3$  (5,59 g, 22 mmol) en THF anhidro (80 ml) se le añadió gota a gota DIAD (4,4 g, 0,22 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3: 1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 20:1 a 10:1) para dar el **compuesto 171** (5 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### Etapa 6:

35 Una suspensión del **compuesto 171** (6 g, 14,7 mmol) y Fe (3,3 g, 59 mmol) en MeOH (80 ml) y  $NH_4Cl$  acuoso saturado (80 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar una solución acuosa, que se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 6/1 ~ 3/1 para dar el **compuesto 172** (5 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### Etapa 7:

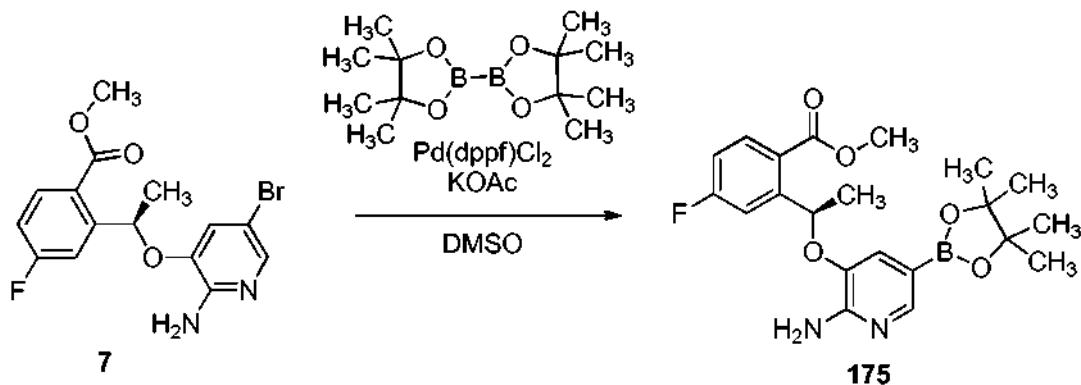
40 Una mezcla del **compuesto 172** (5 g, 13,3 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (1,15 g, 1,33 mmol) y TEA (2,65 g, 26,5 mmol) en metanol (100 ml) se cerró herméticamente en CO (400 KPa (4 bar)) a 100 °C durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc=1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (éter de petróleo/EtOAc de 8:1 a 6:1) para dar el **compuesto 173** (3,5 g, 84 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

#### Etapa 8:

50 A una solución en agitación del **compuesto 173** (3,5 g, 11,3 mmol) en  $CH_3CN$  (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de NBS (2 g, 11,3 mmol) en  $CH_3CN$  (30 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La TLC (éter de petróleo/EtOAc =1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 3:1) para dar el **compuesto 174** (3,5 g, 79 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17-8,22 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37-7,40 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,78 (s, 1 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 4,85-4,9 (s,

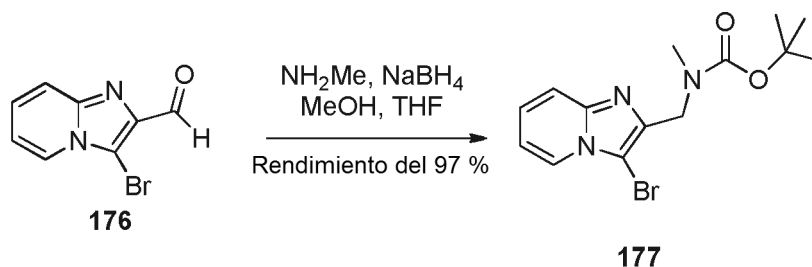
2H), 4,59-4,76 (m, 2H), 4,01 (s, 3H). CLEM  $m/z$  388  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 2-[(1R)-1-[[2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]oxi]etil]-4-fluorobenzoato de metilo (175)**



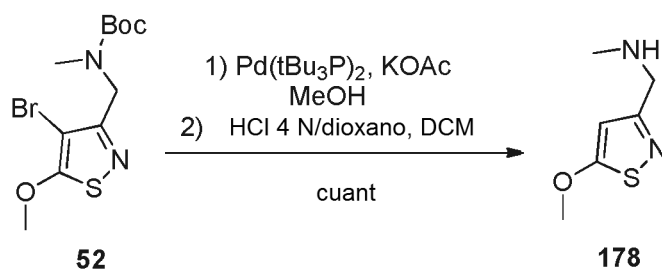
- 5 El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 45** se usó para preparar el **compuesto 175**. RMN  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,94 (dd,  $J = 8,80, 5,87$  Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (dd,  $J = 10,56, 2,35$  Hz, 1 H), 7,25 (td,  $J = 8,36, 2,64$  Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 6,26 (c,  $J = 6,46$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,57 (d,  $J = 5,87$  Hz, 3 H), 1,21 (d,  $J = 5,87$  Hz, 12 H).

**Preparación de [(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo (177)**



- 10 A una solución del **compuesto 176** (0,5 g, 2,22 mmol), en MeOH (20 ml) se le añadió una solución de metil amina (2 M en THF, 1,33 ml, 2,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió NaBH $_4$  (84 mg, 2,22 mmol). Se observó un desprendimiento de gas vigoroso. El desprendimiento de gas cesó después de 30 minutos. La CLEM indicó la conversión completa a la amina. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (735 mg, 3,33 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La CLEM mostró la conversión completa al producto deseado. La solución se concentró, y el residuo se purificó por Biotage (cartucho 40+S) usando un gradiente de EtOAc al 10-75 %/heptano como eluyente para dar el **compuesto 177** (654 mg, 86,5 %) en forma de un aceite. La RMN H se hizo a 80 °C. RMN  $^1H$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,21 - 8,44 (m, 1 H), 7,50 - 7,64 (m, 1 H), 7,27 - 7,43 (m, 1 H), 6,96 - 7,14 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 1,42 (s, 8 H).

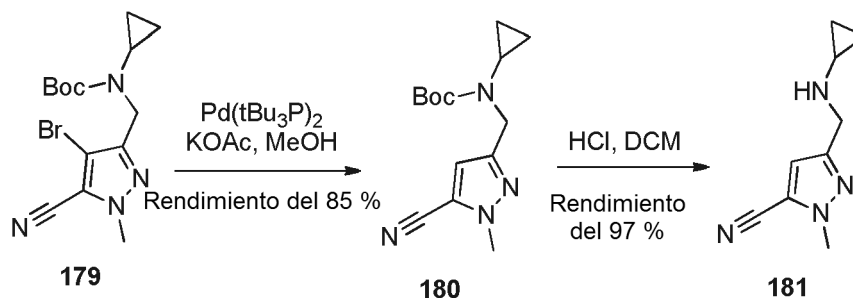
20 **Preparación de 1-(5-metoxi-1,2-tiazol-3-il)-*N*-metilmetanamina (178)**



En un vial de microondas de 20 ml cerrado herméticamente, una solución del **compuesto 52** (340 mg, 1,01 mmol), KOAc (297 mg, 3,02 mmol) y Pd(P $^t$ Bu $_3$ ) $_2$  (52,7 mg, 0,101 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó en el microondas durante 45 min a 100 °C. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO $_4$ ), se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2,50 ml), después se añadió HCl 4 N en dioxano (2,52 ml, 10,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el **compuesto 178** (196 mg, cuantitativo) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 9,46 (s a, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H).

#### 5 Preparación de 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (**181**).



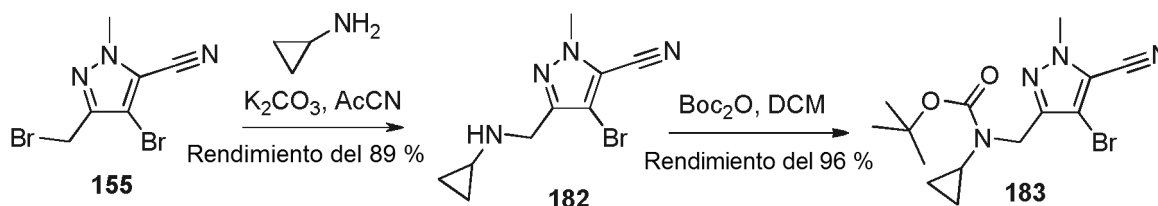
##### Etapa 1:

A una solución del **compuesto 179** (1,50 g, 4,22 mmol) en MeOH desgasificado se le añadieron KOAc (1,24 g, 3,00 mmol) y Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (220 mg, 0,10 mmol). Se calentó a 120 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 %/heptanos) para dar el **compuesto 180** (990 mg, 85 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,91 (s, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,49 - 2,43 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 0,72 - 0,53 (m, 4 H)

##### Etapa 2:

A una solución del **compuesto 180** (990 mg, 3,58 mmol) en DCM (9 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (8,96 ml, 35,8 mmol). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 181** (739 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s a, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,66 (tt, J = 3,8, 7,4 Hz, 1 H), 0,95 - 0,83 (m, 2 H), 0,77 - 0,66 (m, 2 H).

#### Preparación de [(4-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]ciclopropil-carbamato de *terc*-butilo (**183**).



##### Etapa 1:

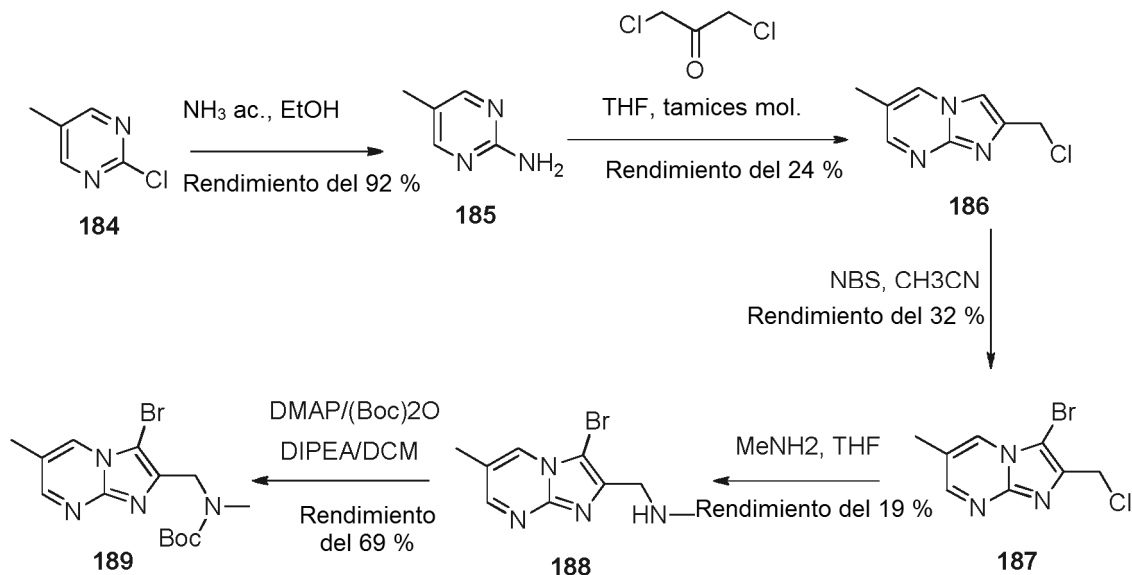
Se diluyó ciclopropilamina (31,07 g, 544 mmol) en acetonitrilo (30 ml), después se añadió carbonato potásico (8,4 g, 61 mmol), seguido del **compuesto 155** (8,5 g, 279 mmol) disuelto en acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (400 ml) y agua (80 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se evaporó para retirar el exceso de ciclopropilamina. Al compuesto en bruto se le añadieron EtOAc (400 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (80 ml). La fase acuosa se puso a pH 7 con una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc (3\*400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el **compuesto 182** en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,95 g, rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,99 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,05 (tt, 1H, J = 6,65, 3,53 Hz), 0,34 (td, 2H, J = 4,06, 6,43 Hz), 0,23 - 0,19 (m, 2H), [M+H]<sup>+</sup> = 257,06 - 258,14 (1/1)

##### Etapa 2:

El **compuesto 182** (6,95 g, 27,2 mmol, 1 equiv.) se disolvió en diclorometano (90 ml, 0,3 M), después se añadió en una pequeña porción Boc anhídrido (5,94 g, 27,2 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Los disolventes se retiraron al vacío. El material en bruto se combinó con la reacción a menor escala (792 mg) y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el **compuesto 183** en forma de un sólido de color blanco (10,29 g, rendimiento del 96 %, pureza del 97 % por CL-EM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,35

(s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (tt,  $J = 6,6, 4,0$  Hz, 1 H), 1,37 (s, 8H), 0,63 (ddt,  $J = 5,1,3,4, 2,1$  Hz, 4H).  $[M+H-Boc]=255,01 - 256,99$  (1/1).

### Preparación de ((3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metil)(metil)-carbamato de terc-butilo (**189**).



#### 5 Etapa 1:

A una solución del **compuesto 184** (10,0 g, 77,79 mmol) en IMS (100 ml) se le añadió amoníaco acuoso (35 %, 100 ml). La mezcla de reacción se transfirió a una bomba cerrada herméticamente y se calentó a 200 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para retirar la mayoría disolvente y se añadió agua (25 ml). El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto deseado **185** en forma de un sólido de color blanquecino (7,85 g, rendimiento del 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (s, 2H), 6,30 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). CLEM  $m/z$  110  $[M+H]^+$ .

#### 15 Etapa 2:

La reacción se hizo en dos lotes usando 1 g y 9,36 g del **compuesto 185** y el material en bruto obtenido a partir de ambos lotes se combinó para la purificación. A una suspensión del **compuesto 185** (9,36 g, 85,82 mmol) en THF seco (250 ml) se le añadió dicloroacetona (21,80 g, 171,64 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (25 g). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 días, después la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua (200 ml). La solución se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (10 g) y se agitó durante 10 min antes de la extracción con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un aceite espeso de color pardo. La fase acuosa se sometió a una extracción líquido-líquido con DCM (500 ml) y el producto resultante obtenido se combinó con el aceite en bruto obtenido a partir de las extracciones de acetato de etilo para la purificación. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 0,5 % - 1 % en DCM proporcionó el **compuesto 186** en forma de un sólido de color blanquecino (4,2 g, rendimiento del 24 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,44 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,23 (dd,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 4,79 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 2,37 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H). CLEM  $m/z$  182  $[M+H]^+$ .

#### 20 Etapa 3:

La reacción se hizo en dos lotes usando 2,0 g y 2,2 g del **compuesto 186** y el material en bruto obtenido de ambos lotes se combinó para la purificación. A una solución del **compuesto 186** (2,0 g, 11,01 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió NBS (2,14 g, 12,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto combinado se disolvió en EtOAc (100 ml). El sólido que precipitó se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar el producto en bruto en forma de una goma de color amarillo claro. La purificación del producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 0,5 % en DCM proporcionó el **compuesto 187** puro en forma de un sólido de color blanquecino (1,9 g, rendimiento del 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,47 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 8,14 (dd,  $J = 2,4, 1,2$  Hz, 1 H), 4,78 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CLEM  $m/z$  260/262  $[M+H]^+$ .

#### 30 Etapa 4:

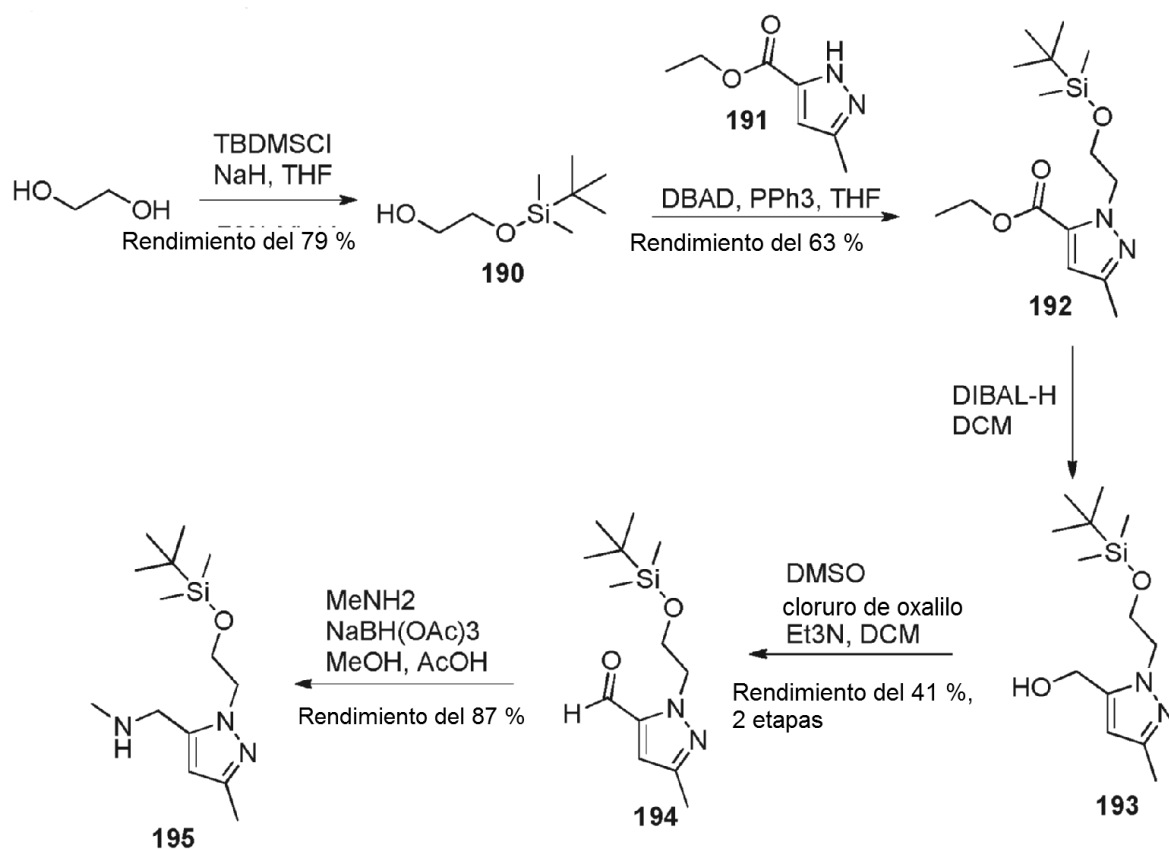
A una suspensión del **compuesto 187** (1,68 g, 6,45 mmol) en THF (20 ml) que se calentó a 60 °C, se le añadió

lentamente una solución de metil amina en THF (2 M, 53,2 ml, 96,75 mmol) durante un periodo de 30 min usando una bomba de jeringa. Una vez que la adición se completó, la reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. El producto en bruto obtenido después de la concentración de la mezcla de reacción, se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 10 % en DCM junto con amoníaco acuoso del 0,1 % al 35 %. Se encontró que el producto obtenido contenía una pequeña cantidad del dímero no deseado y de ese modo se purificó adicionalmente por fase inversa usando un gradiente de disolvente de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O. El producto obtenido de esa manera se contaminó con una traza de impureza y se purificó de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 4 % en DCM (que contenía amoníaco 7 N) para formar el **compuesto 188** en forma de un sólido de color amarillo (254 mg, rendimiento del 15 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol- d<sub>4</sub>) δ 8,89 - 8,22 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H). CLEM *m/z* 255/257 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

A una solución del **compuesto 188** (250 mg, 0,980 mmol), DIEA (0,512 ml, 2,94 mmol) y DMAP (23,9 mg, 0,196 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió (Boc)<sub>2</sub>O (856 mg, 3,92 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se concentró y se purificó por ISCO (24 g) usando EtOAc al 0 % - 75 %/Heptanos para dar el **compuesto 189** en forma de una goma (241 mg, rendimiento del 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (s, 1 H), 8,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H), 2,85 (s a, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 15,9 Hz, 9H). CLEM *m/z* 355/357 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 1-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-5-il]-N-metilmetanamina (195).



#### Etapa 1:

En una atmósfera inerte a 0 °C (baño de hielo/agua), se añadió a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 6,44 g, 0,161 mol) (T interna = 4 °C) etilenglicol (10,0 g, 0,161 mol). La temperatura interna después de la adición era de 6 °C. La reacción se agitó durante 45 minutos en un baño de hielo/agua (T interna = 4 °C). Se añadió en porciones *tert*-butilclorodimetilsilano (29,121 g, 0,161 mol) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición de *tert*-butilclorodimetilsilano, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml) y agua (100 ml). La mezcla se extrajo con TBME (250 ml X 2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se redujeron a sequedad para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por filtración sobre un lecho de sílice ad usando heptanos/EtOAc (gradiente de elución de 9/1,8/2, 7/3). Las fracciones correctas se combinaron y se redujeron a sequedad para dar el **compuesto 190** en forma de un aceite incoloro (22,5 g, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,00 (t, 1 H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,62-3,64 (m, 2H).

**Etapa 2:**

En una atmósfera inerte, a una solución del **compuesto 191** (20,00 g, 129,7 mmol), se le añadieron gota a gota 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanol **190** (27,45 g, 155,7 mmol) y trifetilfosfina (40,83 g, 155,7 mmol) en THF (400 ml) enfriado a 0 °C una solución de DBAD (35,85 g, 155,7 mmol) en THF (200 ml) durante 1 hora. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron 0,1 equiv de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanol (2,2 g, 12,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, después se concentró. El aceite de color amarillo resultante se trituró con heptano (1 l) formando un sólido de color blanco que se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc del 2 % al 6 % en heptano) que proporcionó el **compuesto 192** en forma de un aceite de color amarillo pálido (25,47 g, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,33 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,29 (c, 2H), 4,63 (t, 2H), 6,57 (s, 1 H), [MH]<sup>+</sup> 313.

**Etapa 3:**

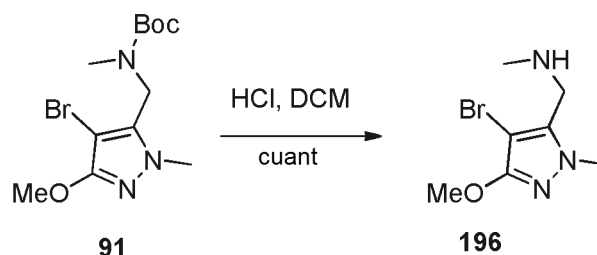
En una atmósfera inerte, a una solución del **compuesto 192** (24,8 g, 79,4 mmol) en DCM (600 ml) enfriada a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (solución 1 M en DCM, 250 ml, 250 mmol). Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (60 ml), después se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron agua y salmuera formando un precipitado de color gris. El intento para preparar una extracción no fue exitoso ya que ambas fases eran difíciles de visualizar. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con grandes cantidades de DCM (4 l). La capa de agua se separó y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el **compuesto 193** en forma de un aceite (20 g) que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,04 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,97 (s, 1 H), [MH]<sup>+</sup> 271.

**Etapa 4:**

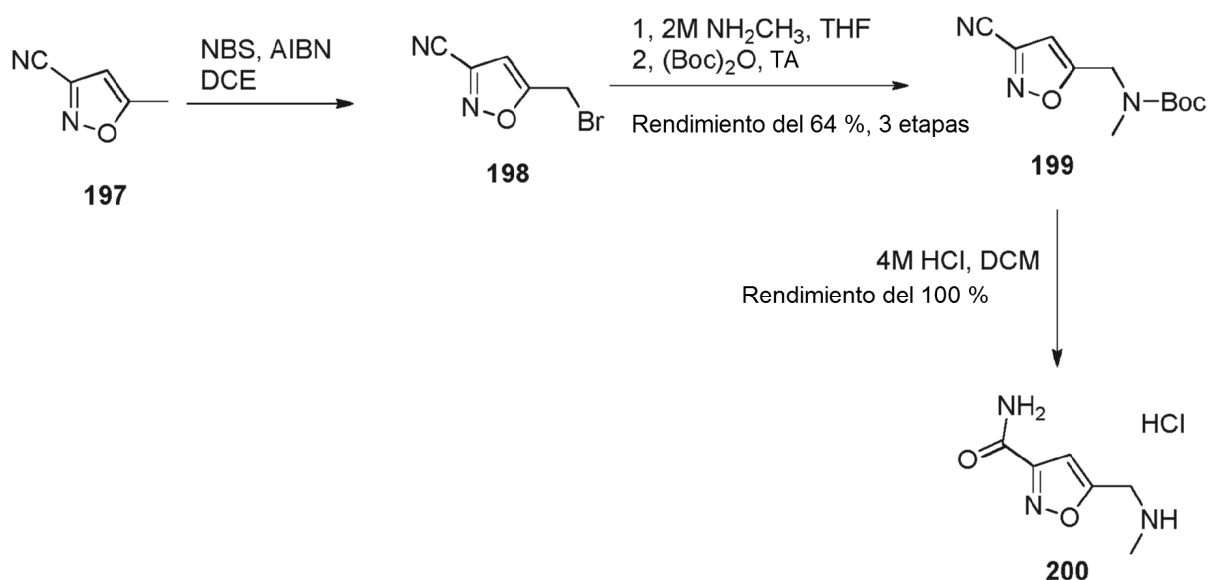
En una atmósfera inerte, a una solución de cloruro de oxalilo (8,70 ml, 103 mmol) en DCM (188 ml) enfriado a -78 °C, se le añadió durante 30 min una solución de DMSO (14,4 ml, 205 mmol) en DCM (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, después se añadió gota a gota una solución del **compuesto 193** (20 g) en DCM (188 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,25 horas a -78 °C seguido de la adición gota a gota de trietilamina (66,0 ml, 474 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua (600 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc del 0 % al 2 % en DCM) para dar el **compuesto 194** en forma de un aceite de color amarillo pálido (8,75 g, 41 % en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 6,63 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), [MH]<sup>+</sup> 269.

**Etapa 5:**

En una atmósfera inerte, a una solución del **compuesto 194** (11,15 g, 41,54 mmol) y metilamina (33 % p/p en EtOH, 14,77 g, 157,22 mmol) en metanol (280 ml) se le añadió gota a gota ácido acético (2,50 ml, 41,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,3 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (13,2 g, 62,31 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo, se añadió alguna amina (3,90 mg, 41,92 mmol) seguido de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,80 g, 41,5 mmol) 30 minutos después. La mezcla de reacción se agitó durante otros 40 minutos, se concentró, se recogió en EtOAc (375 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (275 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice neutralizada, 0 % al 6 % NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH en DCM) para dar el **compuesto 195** (10,3 g, 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,60 (a, 1 H), 2,20 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 5,88 (s, 1 H), [MH]<sup>+</sup> 284.

**Preparación de 1-(4-bromo-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metilmetanamina (196)**

A una solución del **compuesto 91** (1613 mg, 4,826 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después la mezcla de reacción se concentró para dar el **compuesto 196** (1357 mg, 104 %) en forma de un sólido de color amarillo.

**Preparación de 5-((metilamino)metil)isoxazol-3-carboxamida (200)****Etapa 1:**

- 5 A una solución del **compuesto 197** (800 mg, 7,40 mmol) en DCE (30 ml) se le añadió NBS (2,79 g, 15,5 mmol) y AIBN (60,8 mg, 0,375 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche. Se concentró para dar el sólido de color crema. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el **compuesto 198** (1,44 g, 2,90 mmol) en forma de un semisólido de color blanquecino, que se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

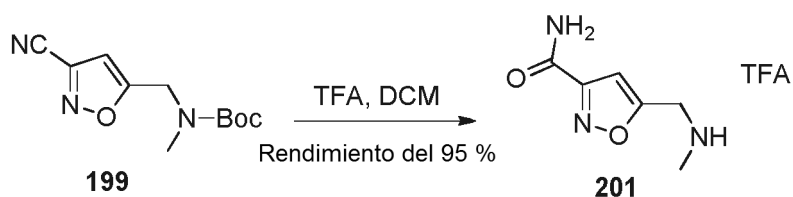
**Etapa 2:**

- 10 A una solución del **compuesto 198** (1,44 g, 2,90 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2 M en THF (4,36 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (635 mg, 2,91 mmol). Se dejó reposar durante una noche a TA. La CLEM mostró un nuevo pico y el material de partida. Se añadieron 380 mg de (Boc)<sub>2</sub>O. La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La CLEM mostró que el nuevo pico crecía. Después de otras 2 h, no se encontró ningún progreso mediante CLEM. Se añadieron 283 mg de (Boc)<sub>2</sub>O. Se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y la reacción se repartió entre agua y EtOAc (50 ml/50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó por ISCO con EtOAc al 0-40%/Heptano para dar el **compuesto 199** en forma de un aceite incoloro (445 mg, rendimiento del 64 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s a, 9 H) 2,98 (s, 3 H) 4,60 (s a, 2 H) 6,56 (s a, 1 H).
- 15

**Etapa 3:**

- 20 A una solución del **compuesto 199** (445 mg, 1,88 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (5 ml). La reacción se completó después de 2 horas mediante CLEM. Se concentró y se secó sobre un horno de vacío a 60 °C durante una noche para dar el **compuesto 200**, sal de HCl en forma de un sólido de color blanco (333 mg, rendimiento del 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,59 (s, 3 H) 4,44 (s, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 8,21 (s a, 1 H) 9,77 (s a, 2 H). CLEM m/z 156 [M+H]<sup>+</sup>.

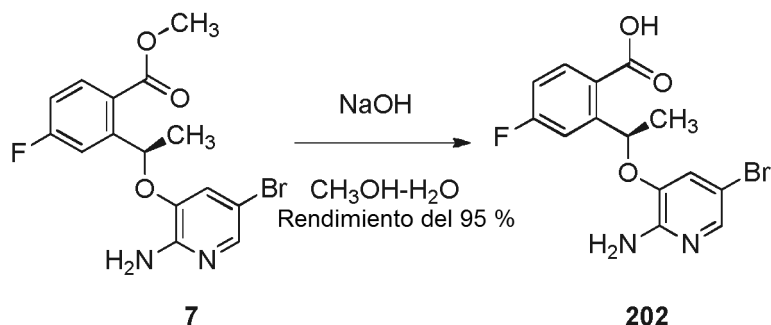
- 25 **Preparación de 5-[(metilamino)metil]-1,2-oxazol-3-carbonitrilo (201)**





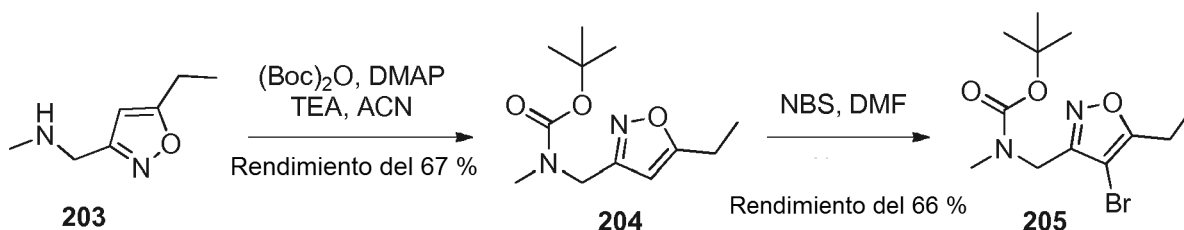
A una solución del **compuesto 199** (850 mg, 2,90 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió gota a gota TFA (3 ml, 38,9 mmol). La reacción se completó después de 1,5 horas por CLEM. Se concentró y se secó sobre un horno de vacío a 60 °C durante una noche para dar el **compuesto 201** en forma de una goma de color pardo (686 mg, rendimiento del 95 %).

5 **Preparación del ácido 2-((1R)-1-[(2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]etil)-4-fluorobenzoico (202)**



El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 41** se usó para preparar el **compuesto 202** (731 mg, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,43 (s a, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,59, 6,06 Hz, 1 H) 7,47 - 7,64 (m, 2 H) 7,18 - 7,30 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,20 - 6,48 (m, 3 H) 1,58 (d, J = 6,32 Hz, 3 H).

10 **Preparación de [(4-bromo-5-etil-1,2-oxazol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (205).**



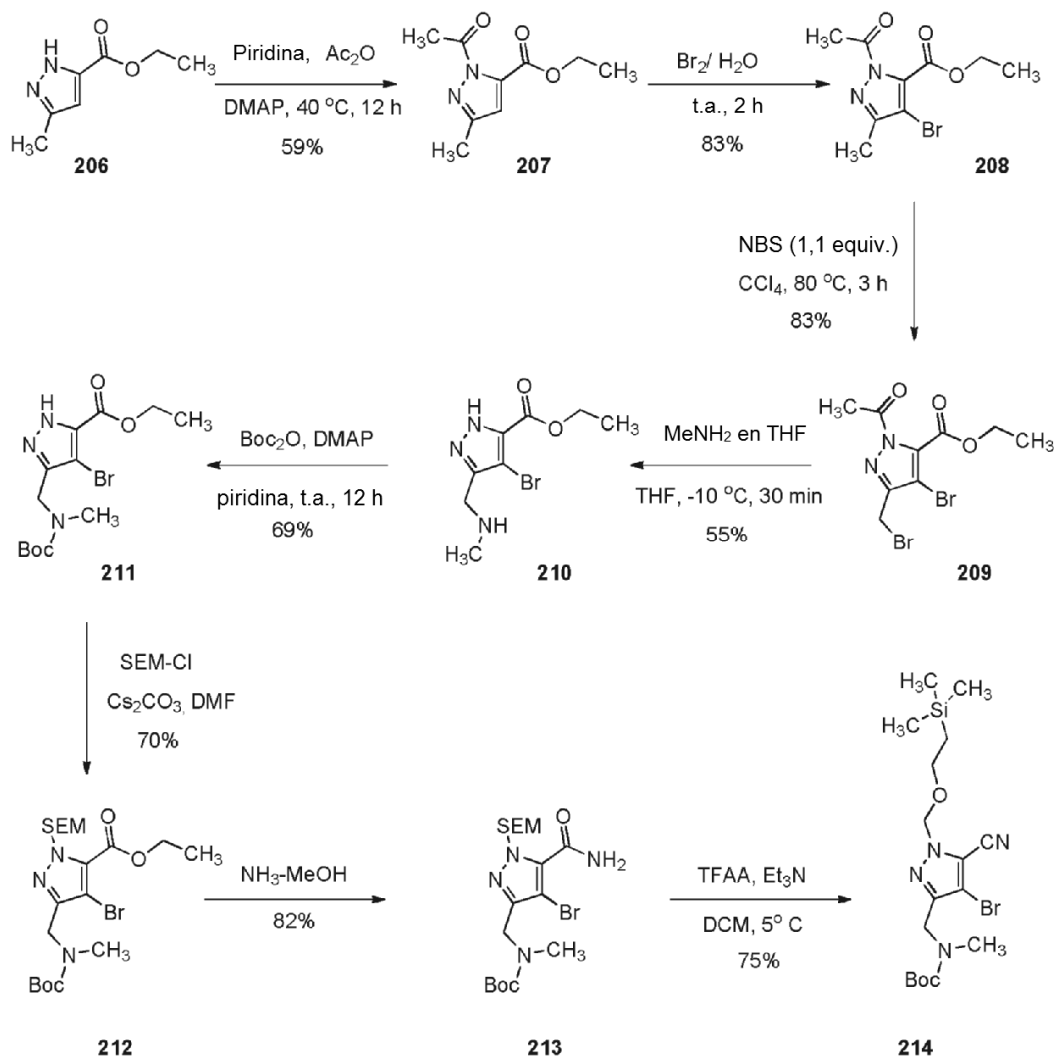
**Etapla 1:**

A una suspensión a 0 °C del **compuesto 203** (1,81 g, 12,9 mmol), TEA (9,10 ml, 64,6 mmol) y DMAP (0,315 g, 2,58 mmol) en ACN (50 ml) se le añadió di-*t*-butil-dicarbonato (3,38 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo mediante EtOAc 2x. La capa orgánica se lavó por salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 2 al 30 %/Heptano) para dar el **compuesto 204** (2,09 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 1,47 (s a, 9 H) 2,77 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 4,42 (s, 2 H) 6,04 (s, 1 H).

20 **Etapla 2:**

A una solución del **compuesto 204** (500 mg, 2,08 mmol) en DMF (2,2 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (444 mg, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió EtOAc (22 ml) a la mezcla de reacción, después se lavó con agua (1 x 22 ml) y salmuera (22 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 3 % al 30 % /Heptano) para dar el **compuesto 205** (441 mg, 66 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,71 Hz, 3 H) 1,48 (s, 4 H) 1,43 (s, 5 H) 2,82 (c, J = 7,66 Hz, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 4,50 (s, 2 H).

**Síntesis de ((4-bromo-5-ciano-1-((-2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto 214)**

**Etapa 1:**

5 A una solución del **compuesto 206** (120 g, 0,779 mol) en piridina (800 ml) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (400 ml) y después una cantidad catalítica de DMAP (13 g, 0,106 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el residuo, que se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l) y H<sub>2</sub>O (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el **compuesto 207** (90 g, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (s, 1 H), 4,40-4,35 (c, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,39-1,35 (t, 3H)

**Etapa 2:**

15 A una suspensión del **compuesto 207** (50 g, 0,255 mol) en H<sub>2</sub>O (1,5 l) se le añadió gota a gota Br<sub>2</sub> (44 g, 0,281 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por re-cristalización en éter de petróleo/EtOAc (5:1, 120 ml) para obtener el **compuesto 208** (58 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47-4,42 (c, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,44-1,40 (t, 3H)

**Etapa 3:**

20 A una suspensión del **compuesto 208** (56 g, 0,204 mol) en CCl<sub>4</sub> (800 ml) se le añadió NBS (40 g, 0,225 mol) y AIBN (9,6 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente y después se filtró, y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml x 2),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se recrystalizó a partir de éter de petróleo/EtOAc (5:1, 120 ml) para obtener el **compuesto 209** (60 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,88 (s, 2H), 4,48-4,42 (c, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,45-1,41 (t, 3H)

#### Etapa 4:

A una solución del **compuesto 209** (59 g, 0,167 mol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  en THF (2 N, 419 ml, 0,835 mol) a  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío a  $25^\circ\text{C}$  durante 20 minutos y después a una temperatura más alta para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:1\sim 20:1$ ,  $F_r = 0,3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ) para obtener el **compuesto 210** (24 g, 55 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90-7,55 (a, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,29 (s, 0,62H, residual  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4,36-4,31 (c, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,49 (s, 1,56H, MeOH residual), 2,68 (s, 3H), 1,37-1,24 (t, 3H).

#### Etapa 5:

A una solución del **compuesto 210** (24 g, 0,092 mol) en piridina (300 ml) se le añadió DMAP (5,66 g, 0,046 mol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (29,81 g, 0,138 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 ~2: 1) para dar el **compuesto 211** (23 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,44-4,38 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,25-1,24 (t, 3H)

#### Etapa 6:

A una suspensión del **compuesto 211** (23 g, 0,0637 mol) en DMF anhidra (400 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (46,8 g, 0,14 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se añadió SEM-Cl (24,39 g, 0,146 mol) en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtOAc (1 l) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el **compuesto 212** (22 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,90-5,76 (s, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 4,47-4,40 (c, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,95-2,76 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,43-1,39 (t, 3H), 0,96-0,85 (m, 2H), 0-0,05 (m, 9H).

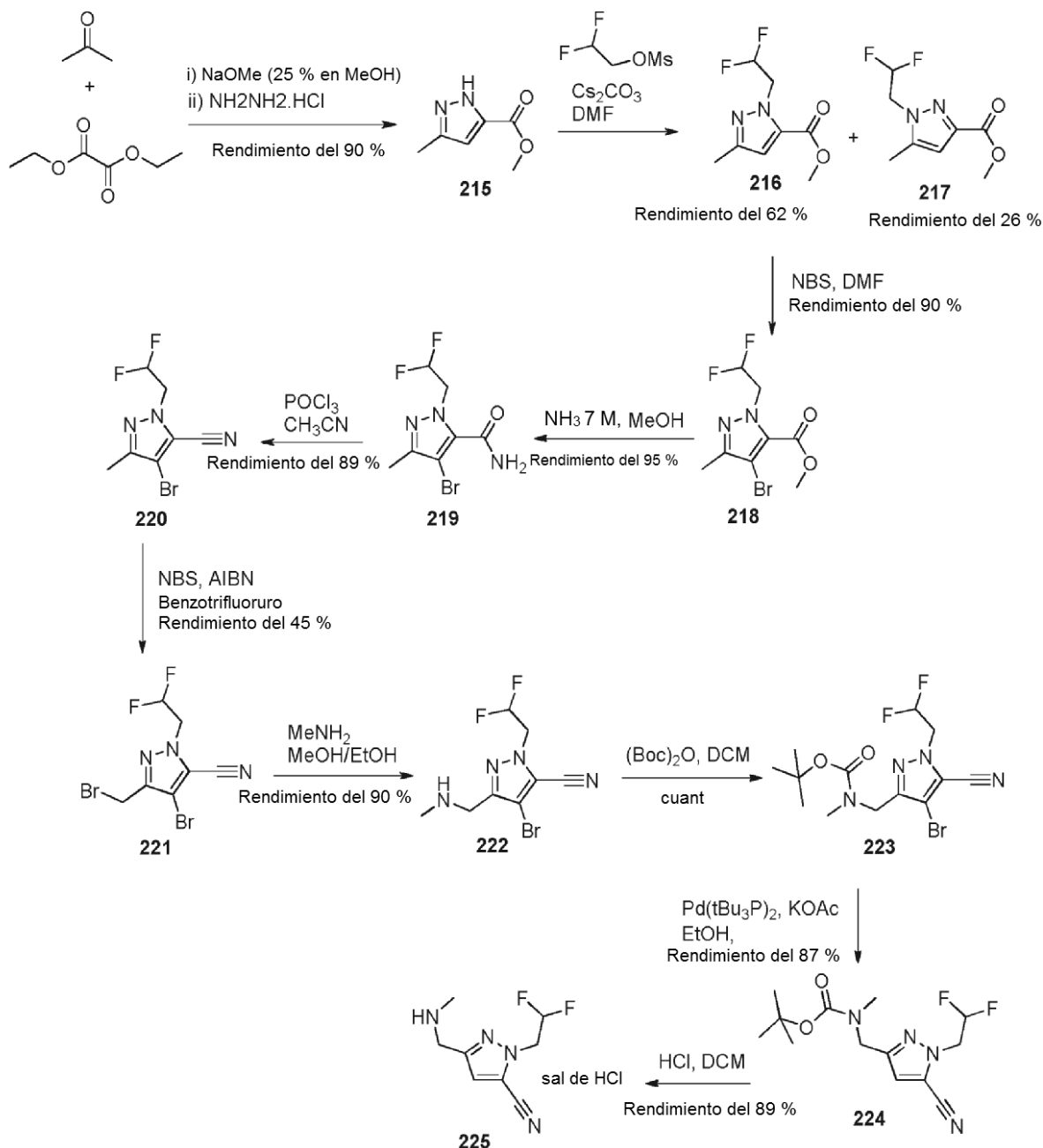
#### Etapa 7:

Una solución del **compuesto 212** (22 g, 0,0448 mol) en  $\text{NH}_3\text{-MeOH}$  (5 N, 350 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 12 horas en un tubo cerrado herméticamente. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el residuo, que se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) y ácido cítrico (2 N, 30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (2 N, 30 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1~3:1) para obtener el **compuesto 213** (17 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,89 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0 (s, 9H)

#### Etapa 8:

A una solución del **compuesto 213** (16 g, 0,0346 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (250 ml) se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (14,4 ml, 0,104 mol) y después TFAA (9,6 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) y ácido cítrico (40 ml, 2 N). La capa orgánica se separó, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (2 N, 50 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para dar el **compuesto 214** (11,5 g, 74,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,52 (s, 2H), 4,61-4,42 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0 (s, 9H). CL-EM m/z 468  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### Preparación de **{[4-bromo-5-ciano-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (225)**

**Etapas 1:**

A un matraz de 5 litros equipado con un agitador superior se le añadió una solución de NaOMe (25 % en MeOH, 500 ml, 2,31 mol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta se le añadió MeOH (1,50 l) seguido de una solución de oxalato de dietilo (337 g, 2,31 mol) en acetona (168 ml, 2,31 mol) lentamente sobre 50 min (después de 35 min la reacción se volvió sólida, de modo que se añadieron unos adicionales 500 ml de MeOH). AL completarse la adición, la mezcla de reacción espesa de color amarillo pálido se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 días en N<sub>2</sub>. Después, la reacción se enfrió a 0 °C con agitación y se añadió lentamente HCl ac. conc. al 37 % (190 ml, 2,31 mol) seguido de adición lenta de monohidrato de hidrazina (112 ml, 2,31 mol) durante 60 min, manteniendo una temperatura interna de la reacción de menos de 20 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se filtró a través de celite, lavándose el lecho con MeOH (200 ml). El disolvente se retiró a un volumen muy pequeño y el residuo se repartió entre EtOAc (2,5 l) and agua/salmuera (2,0 l, 1:1). La fase orgánica se recogió y la fase ac. se extrajo con EtOAc adicional (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1,0 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad, dando el **compuesto 215** (226 g, 70 %) en forma de un sólido de color crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11,64 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 3,89

(s, 3H), 2,37 (d, J = 0,7 Hz, 3H), [MH]<sup>+</sup> 140,99.

#### Etapa 2:

Una mezcla del **compuesto 215** (30,8 g, 0,22 mol), metanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (38,0 g, 0,24 mol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94,3 g, 0,29 mol) en DMF (150 ml) se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (800 ml). El orgánico se recogió y el acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 20 % al 50 % en heptanos) dio el **compuesto 216** (28 g, 62 %) y el **compuesto 217** (12 g, 26 %). **compuesto 216**: 1 H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,64 (s, 1 H), 6,09 (tt, J = 55,9, 4,5 Hz, 1 H), 4,87 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). **compuesto 217**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,55 (s, 1 H), 6,09 (tt, J = 55,5, 4,5 Hz, 1 H), 4,41 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), [MH]<sup>+</sup> 205,06.

#### Etapa 3:

Se añadió NBS (32,0 g, 180 mmol) a una solución del **compuesto 216** (35,0 g, 172 mmol) en DMF (100 ml) y se agitó a 20 °C durante 20 h. Se añadieron agua (200 ml) y NaHSO<sub>4</sub> ac. al 2 % (150 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, después se extrajo en EtOAc/heptanos (2:1, 400 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó, dando el **compuesto 218** (41 g, 90 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,36 (tt, J = 55,0, 3,8 Hz, 1 H), 4,90 (td, J = 14,6, 3,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), [MH]<sup>+</sup> 283 y 285 (100 %).

#### Etapa 4:

Una mezcla del **compuesto 218** (41 g, 0,145 mol) y NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH (500 ml) se agitó a 25 °C durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se evaporó dando el **compuesto 219** (37 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 6,31 (tt, J = 55,1, 3,7 Hz, 1H), 4,74 (td, J = 15,0, 3,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), [MH]<sup>+</sup> 268 y 270 (100 %).

#### Etapa 5:

Se añadió POCl<sub>3</sub> (74 g, 0,483 mol) a una solución del **compuesto 219** (37 g, 0,138 mol) en acetonitrilo (250 ml) a 25 °C. Después, la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se vertió lentamente en agua (1000 ml), mientras se controlaba la exotermia manteniendo la mezcla por debajo de 40 °C mediante la adición de hielo a la capa acuosa según se necesite. Después de agitar durante 5 minutos y no notarse ninguna exotermia, la mezcla se extrajo en EtOAc/heptanos (1:1, 500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó, dando el **compuesto 220** (27 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,43 (tt, J = 53,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,81 (td, J = 15,9, 2,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

#### Etapa 6:

Una mezcla del **compuesto 220** (15 g, 60 mmol), NBS (14,95 g, 84 mmol) y AIBN (492 mg, 3,0 mmol) en benzotrifluoruro (200 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y la torta de filtro se lavó con tolueno (20 ml). El filtrado se evaporó, dando el **compuesto 221** (9,0 g, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,72 - 6,21 (m, 1 H), 5,03 - 4,72 (m, 2H), 4,64 (s, 2H).

#### Etapa 7:

Una solución del **compuesto 221** (18 g, 27,4 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió lentamente a una solución de MeNH<sub>2</sub> (40 % en MeOH, 56 ml, 0,55 mol) en EtOH adicional (50 ml) a 0 °C durante 15 min. Después de completarse la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío a aprox. 50 ml en volumen. Se añadió EtOH (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío a aprox. 40 ml de volumen. Se añadió HCl ac. 1 M (90 ml), seguido de TBME (150 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La capa acuosa se recogió y se lavó una vez más con TBME (100 ml). La capa acuosa se recogió y se basificó a aprox. 12-13 (papel de pH) usando NH<sub>3</sub> ac. conc. La mezcla resultante se extrajo en DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron, dando el **compuesto 222** (6,8 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo pálido que solidificó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,44 (tt, J = 53,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,84 (td, J = 15,9, 2,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), [MH]<sup>+</sup> 279,0 y 281,0 (60 %).

#### Etapa 8:

Se añadió en porciones dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,6 g, 25,6 mmol) (sólido) a una solución del **compuesto 222** (6,8 g, 24,4 mmol) en DCM (100 ml) a 20 °C durante 5 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en heptano) dando el **compuesto 223** (9,24 g, cuant.) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,44 (tt, J = 53,7, 2,7 Hz, 1 H), 4,86 (td, J = 16,0,

2,7 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,47 - 1,28 (m, 9H), [MH-Boc]<sup>+</sup> 268 y 270 (40 %).

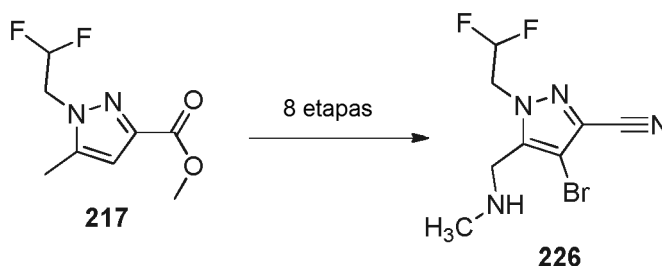
**Etapa 9:**

5 Se añadió Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (240 mg) en una porción a una mezcla del **compuesto 223** (1,80 g, 4,75 mmol), KOAc (1,39 g, 14,3 mmol) e IMS desgasificado (95 % EtOH, 18,0 ml). Después, la mezcla se agitó en irradiación de microondas (120 °C) durante 60 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en heptanos) dando el **compuesto 224** (1,25 g, 87 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,08 (s, 1 H), 6,42 (tt, J = 54,0, 2,9 Hz, 1 H), 4,80 (td, J = 15,8, 2,9 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), [MH-Boc]<sup>+</sup> 201,06.

**Etapa 10:**

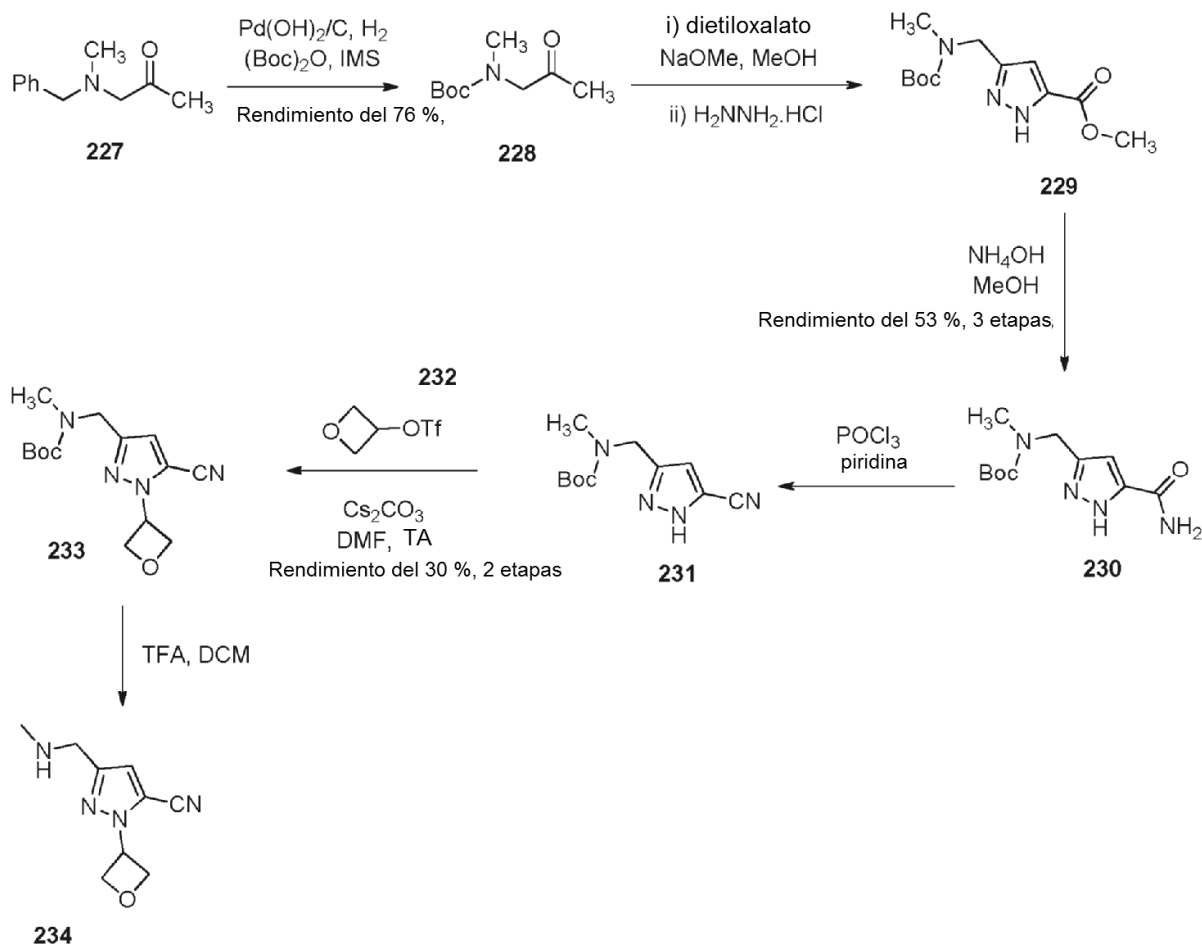
10 Se añadió HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml) a una solución del **compuesto 224** (1,40 g, 4,66 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió con EtOAc (10 ml) y se recogió por filtración. El **compuesto 225** (980 mg, 89 %) se obtuvo como la sal de clorhidrato (sólido de color crema). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (s, 2H), 7,44 (s, 1 H), 6,46 (tt, J = 53,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,88 (td, J = 16,0, 2,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), [MH]<sup>+</sup> 201,11.

15 **Preparación de {[4-bromo-5-ciano-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo (226)**



Los procedimientos descritos en las etapas 3-10 para el **compuesto 225** se usaron para preparar el **compuesto 226** (rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,47 (tt, J = 54,2, 3,4 Hz, 1 H), 4,96 (td, J = 15,2, 3,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), [MH + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> 242,04.

20 **Síntesis de ((5-ciano-1-oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (compuesto 234)**

**Etapas 1:**

El **compuesto 227** (45,3 g, 0,256 mol) se disolvió en IMS (475 ml) y se añadieron (Boc)<sub>2</sub>O (58,6 g, 0,269 mol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (4,0 g, 9 % en peso). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (344,74 KPa (50 psi)) durante tres horas antes de calentarse a 50 °C durante unas dos horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de celite, eluyendo con IMS adicional y el filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo. La mayoría del material en bruto (43,2 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 10 % al 30 % en heptanos) para dar el **compuesto 228** en forma de un aceite de color amarillo (29,5 g, rendimiento del 76 %, > pureza del 95 % por RMN <sup>1</sup>H). La RMN <sup>1</sup>H indica una mezcla de tautómeros ~1:1,1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

**Etapas 2:**

Una solución de NaOMe 5,4 M en MeOH (29,2 ml, 0,157 mol) se diluyó con MeOH adicional (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Una solución del **compuesto 228** (29,5 g, 0,157 mol) y dietiloxalato (21,3 ml, 0,157 mol) en MeOH (40 ml) se añadió a partir del embudo de goteo durante 10 minutos y la mezcla de reacción de color amarillo resultante se calentó a 50 °C. Después de 3 horas, se añadieron dietiloxalato (2 ml, 0,015 mol) y una solución de NaOMe (2 ml, 0,011 mol) adicionales y el calentamiento continuó durante un adicional de 30 minutos. La reacción se enfrió a 5-10 °C y se añadió en porciones monohidrato de hidrazina (10,7 g, 0,157 mol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura en este intervalo. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. Se añadieron H<sub>2</sub>O (200 ml) y salmuera (100 ml) a la mezcla de reacción antes de extraerse con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el **compuesto 229** en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación (43,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). CL-EM ES m/z 268 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3:**

El **compuesto 229** (21,1 g, 78,3 mmol) se disolvió en MeOH (60 ml) y se añadió una solución acuosa al 33 % de

NH<sub>3</sub> (100 ml) antes de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante una noche. El volumen de MeOH se redujo al vacío, hasta que comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se dejó cristalizar y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml) y se secó minuciosamente en un horno de vacío (40 °C, durante una noche) para dar una mezcla tautomérica (-1:1) del **compuesto 230** en forma de un sólido de color blanquecino (10,4 g, rendimiento del 53 % en dos etapas). La RMN <sup>1</sup>H indica una mezcla de tautómeros ~1:1,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,27 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1 H), 7,55 - 7,33 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,41 (s, 18H). CL-EM ES *m/z* 252 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

10 El **compuesto 230** (10,5 g, 41,3 mmol) se disolvió en piridina (105 ml) y se añadió lentamente POCl<sub>3</sub> (9,6 ml, 103,2 mmol) a partir de un embudo de goteo, manteniendo la temperatura alrededor de 15 °C usando un baño de enfriamiento de hielo/H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, tiempo durante el cual se volvió de color amarillo y después de un color pardo más oscuro. Después, en porciones, la mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (250 ml), manteniendo la temperatura alrededor de 30 °C mediante la adición de hielo. Una vez hidrolizada, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml) antes de secarse sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrarse. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) y después heptanos (3 x 100 ml) para retirar la piridina residual para dar el **compuesto 231** en forma de una goma de color pardo que se usó sin purificación (9,1 g, >pureza del 85 % por RMN <sup>1</sup>H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,56 (s, 1 H), 4,31 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). CL-EM ES *m/z* 235 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa 5:

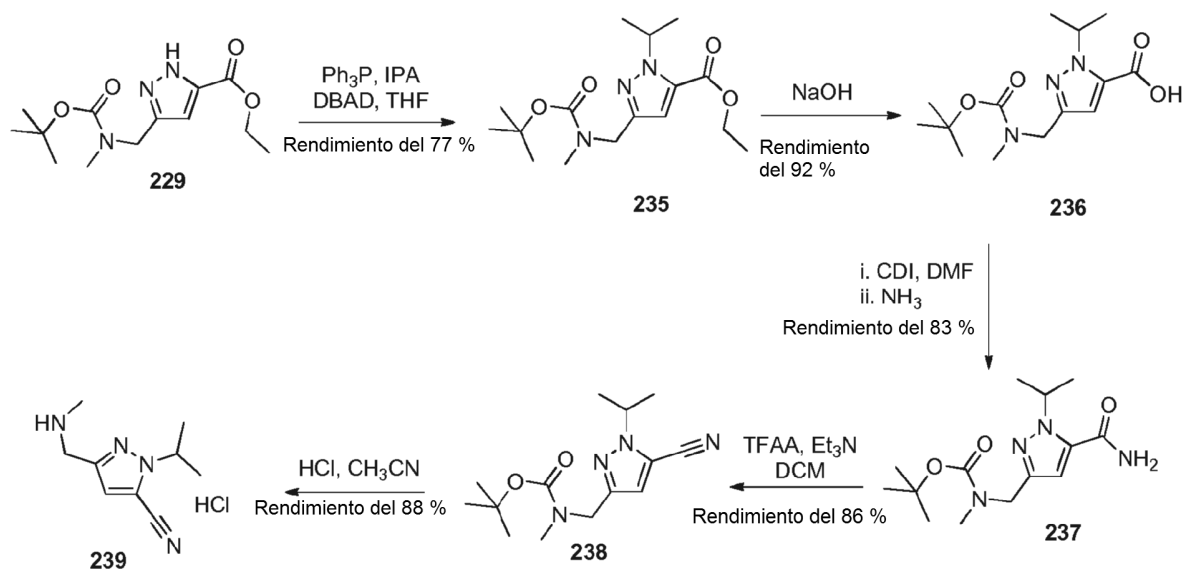
El **compuesto 231** en bruto (9,1 g) se disolvió en DMF (85 ml) en nitrógeno y se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,6 g). Una solución de trifluorometanosulfonato de oxetan-3-ilo **232** (9,5 g) en DMF (15 ml) después, se añadió lentamente a partir de un embudo de goteo, manteniendo la temperatura entre 15-20 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos antes de diluirse con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un residuo de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:2 EtOAc:heptanos después 1:1 de EtOAc:heptanos) para dar el **compuesto 233** en forma de un aceite de color amarillo (4,00 g, rendimiento del 30 % en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,14 - 6,89 (m, 1 H), 5,71 (tt, J = 7,6, 6,0 Hz, 1 H), 4,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,47 - 1,34 (m, 9H). La elución adicional proporcionó el pirazol regioisomérico en forma de un sólido incoloro (3,28 g, rendimiento del 25 % en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,93 (s, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 4,91 - 4,81 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

#### Etapa 6:

35 El **compuesto 233** (0,50 g, 1,71 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas, durante el cual se calentó a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el TFA residual se retiró a partir del residuo mediante co-evaporación con DCM (2 x 10 ml) y después tolueno (2 x 10 ml). La sal de TFA del **compuesto 234** se obtuvo en forma de una goma amarilla (0,85 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 2H), 7,25 (s, 1 H), 5,78 (tt, J = 7,6, 5,9 Hz, 1 H), 5,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

40 **Preparación de clorhidrato de 3-[(metilamino)metil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (1:1) (239)**



**Etapa 1:**

Se añadió en porciones di-*tert*-butilazodicarboxilato (6,5 g, 28,2 mmol) (sólido) a una solución del **compuesto 229** (8,0 g, 28,2 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (7,4 g, 28,2 mmol) e isopropanol (2,55 g, 42,5 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C durante 5 minutos. Después, la reacción se agitó de 0 °C a 20 °C durante 2 horas. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10 % al 40 % en heptanos) dando el **compuesto 235** (7,1 g, 77 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,63 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,36 (sept., J = 6,6 Hz, 1 H), 4,37 - 4,23 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,39 (t, J = 5,6 Hz, 15H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H),  $[\text{MH}]^+$  326,12.

**Etapa 2:**

Se disolvió NaOH (3,4 g, 87,3 mmol) en agua (6,0 ml) y la solución se añadió a una solución del **compuesto 235** en MeOH y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se acidificó a aprox. pH 2 (papel de pH) usando  $\text{NaHSO}_4$  ac. al 5 %. Después, la mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 120 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron, dando el **compuesto 236** (6,0 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,26 (s, 1H), 6,58 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,42 (sept., J = 6,6 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,38 (m, 15H),  $[\text{MH}]^+$  298,07.

**Etapa 3:**

Se añadió carbonildiimidazol (3,56 g, 22,0 mmol) a una solución del **compuesto 236** en DMF (35 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la reacción se enfrió a 0 °C y se burbujeó gas amoníaco a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, la reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de la dilución con agua (250 ml). La mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron, dando el **compuesto 237** (4,9 g, 83 %) en forma de un aceite que se mostró sólido después de un periodo de reposo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,92 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,51 (sept., J = 6,6 Hz, 1 H), 4,38 - 4,24 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,40 (d, J = 4,1 Hz, 9H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H),  $[\text{MH}]^+$  297,11.

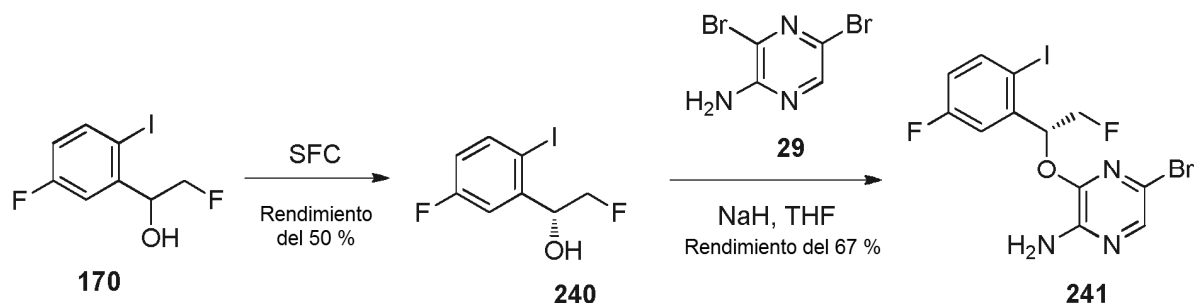
**Etapa 4:**

Una solución de anhídrido trifluoroacético en DCM (50 ml) se le añadió lentamente a una solución del **compuesto 237** (4,90 g, 16,55 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,10 g, 50,0 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos, antes de la adición de agua (100 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 % en heptanos), dando el **compuesto 238** (3,95 g, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,95 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,72 (sept., J = 6,6 Hz, 1 H), 4,34 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 9H),  $[\text{MH-Boc}]^+$  179,14.

**Etapa 5:**

Se añadió HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml) a una solución del **compuesto 238** (3,90 g, 14,0 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se agitó a 50 °C durante 60 min. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se concentró, después se añadió EtOAc (35 ml) y la mezcla se filtró para recoger el compuesto 239 (2,20 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 2H), 7,34 (s, 1 H), 4,79 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H),  $[\text{MH}]^+$  179,14.

## Preparación de 5-bromo-3-[(1R)-2-fluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi]pirazin-2-amina (241)



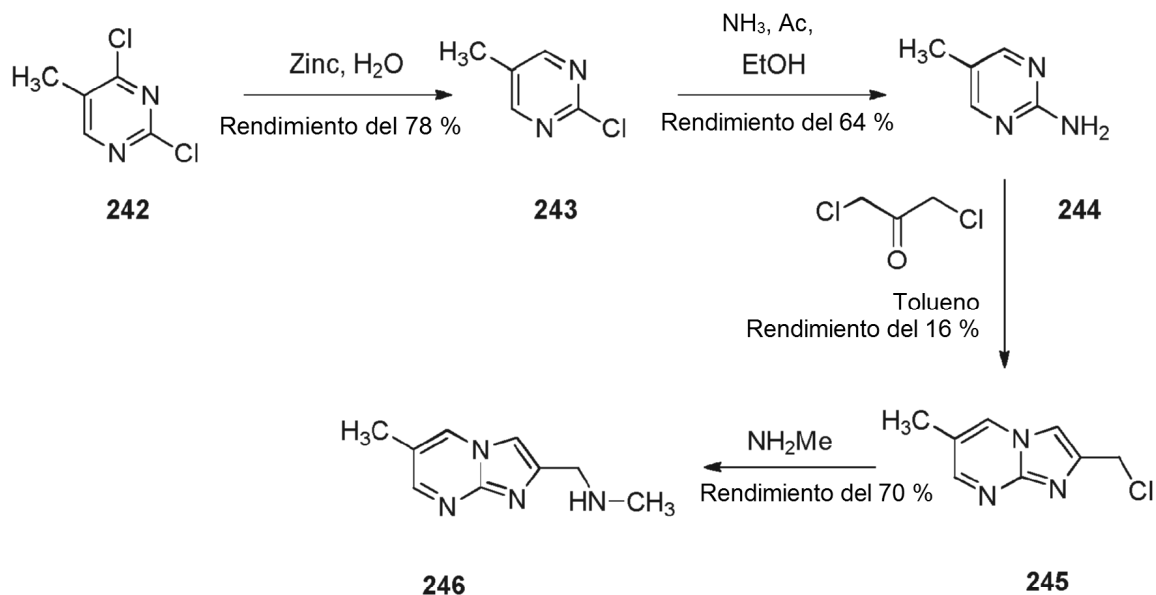
## Etapa 1:

5 El **compuesto 170** se separó mediante SFC preparativa para dar el **compuesto 240** puro (4 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75-7,78 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 5,17-5,24 (m, 1H), 4,57-4,70 (m, 1H), 4,17-4,34 (m, 1H), 2,652-2,658 (s, 1H).

## Etapa 2:

10 A una solución del **compuesto 240** (3 g, 10,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió NaH (464 mg, 11,6 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C en  $\text{N}_2$ , y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Una solución del **compuesto 12** (2,141 g, 8,5 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió a la mezcla anterior a 0 °C, y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas. El THF se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml)/EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un residuo que se purificó por columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc = 60/1 ~ 10/1 para dar el **compuesto 241** (2,6 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81-7,8 (m, 1H), 7,67 (s, 1 H), 7,09-7,12 (d, 1 H), 6,79-6,84(t, 1 H), 6,35-6,42 (c, 1 H), 4,91 (s, 2H), 4,59-4,81 (m, 2H),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,8.

## Síntesis de N-metil-1-(6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metanamina (compuesto 246)



## Etapa 1:

20 Una suspensión del **compuesto 242** (50,0 g, 307 mmol) y Zn activado recientemente (lavado con ácido) (59,8 g, 920 mmol) en agua (500 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La TLC mostró el consumo de SM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío cuidadosamente para dar el **compuesto 243** en forma de un polvo beis (30,6 g, rendimiento del 78 %, pureza del 95 % por RMN  $^1\text{H}$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 2,27

25

(t,  $J = 0,8$  Hz, 3H).

### Etapa 2:

El **compuesto 243** (30,6 g, 239 mmol) se disolvió en etanol (300 ml) y amoníaco acuoso (35 %, 300 ml). La solución se colocó en una bomba de reacción y se calentó a 200 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se dejó abierta a esta temperatura durante 72 horas. El etanol se había evaporado, y se añadió amoníaco de nuevo (35 %, 200 ml). La solución se calentó a 200 °C durante 22 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, después se añadió agua (50 ml) y la suspensión obtenida se filtró. El polvo de color beis obtenido se secó en un horno de vacío durante 20 horas para dar el **compuesto 244** puro (16,7 g, rendimiento del 64 %, >pureza del 95 % por RMN  $^1\text{H}$ ). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). CL-EM  $m/z$  109  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

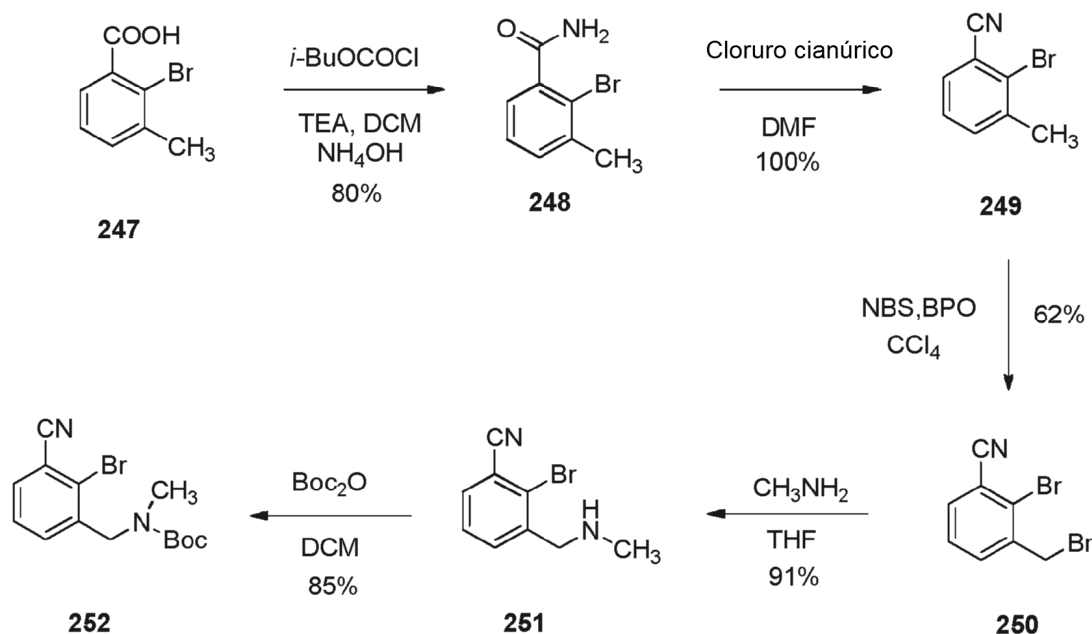
### Etapa 3:

El **compuesto 244** (5,0 g, 45,9 mmol) y dicloroacetona (29,1 g, 229,3 mmol) se mezclaron con tolueno (1 l). El matraz se equipó con un aparato Dean-Stark y la mezcla se calentó a 155 °C durante 1 hora (tan pronto como se observó tolueno a reflujo en la parte superior del Dean-Stark). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) y sílice. La mezcla obtenida se puso directamente encima de una cromatografía en columna y se purificó por este camino (eluyentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 100:0 a 80:20). Las fracciones que contenían el **compuesto 245** se combinaron, se concentraron al vacío y se purificó por columna sobre SCX-2. Las fracciones que contenían el **compuesto 245** esperado se purificaron de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  de 100:0 a 95:5) para dar el **compuesto 245** esperado en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,4 g, rendimiento del 16 %, pureza del 95 % por CL-EM). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,76 (dc,  $J = 2,3, 1,1$  Hz, 1 H), 8,45 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 4,85 (d,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 2,29 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H). CL-EM  $m/z$  182/184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Etapa 4:

El **compuesto 245** (1,4 g, 7,7 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) y esta solución se añadió a una solución de N-metilamina en MeOH/THF (2 M, 145 ml, MeOH/THF = 1:4). El matraz se cerró herméticamente y la solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC mostró el consumo del SM. Una solución de HCl en dioxano (1 ml, 4 M) se añadió gota a gota a la solución. La mezcla se concentró, después se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La suspensión obtenida se filtró para dar un sólido de color beis que contenía la sal de clorhidrato de ambos, la amina y la N-metil amina esperadas. Los sólidos se disolvieron en MeOH (150 ml) y se añadió Amberlyst A-26 (40 ml). La mezcla se concentró al vacío y después se filtró. El filtrado se concentró para dar el **compuesto 246** (500 mg, rendimiento del 37 %, pureza del 99 % por CL-EM). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (dc,  $J = 2,3, 1,1$  Hz, 1 H), 8,35 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 3,73 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (d,  $J = 1,0$  Hz, 3H). CL-EM  $m/z$  177  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Preparación de *terc*-butil-2-bromo-3-cianobencil(metil)carbamato (compuesto 252)



35

**Etapa 1:**

A una solución del **compuesto 247** (15 g, 69,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió TEA (7,76 g, 76,7 mol) y isobutilcloroformiato (10,4 g, 76,7 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, la TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se completó. Después, se añadió, NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (27,9 g, 0,28 mol, 35 % en H<sub>2</sub>O) a la mezcla 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en hielo-agua (200 ml). El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), se secó para dar el **compuesto 248** (12 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (s a, 1 H), 7,55 (s a, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 2,38 (s, 3H).

**Etapa 2:**

A una solución del **compuesto 248** (12 g, 56,1 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió una solución de cloruro cianúrico (15,47 g, 84,1 mol) en DMF (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml x 2) y salmuera (200 ml x 4), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el **compuesto 249** (11 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 2,47 (s, 3H)

**Etapa 3:**

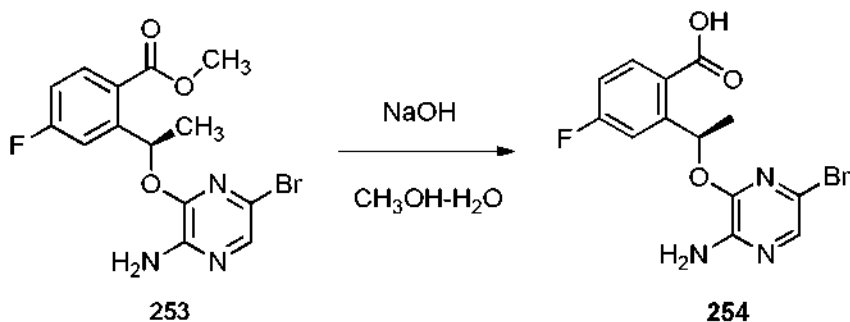
Una mezcla del **compuesto 249** (11 g, 56,1 m mol), NBS (10 g, 56,1 m mol) y BPO (81 mg, 0,34 m mol) en CCl<sub>4</sub> (150 ml) se sometió a reflujo durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para producir el **compuesto 250** (9,6 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,67 (d, 1H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,45-7,41 (t, 1H), 4,61 (s, 2H)

**Etapa 4:**

A una solución del **compuesto 250** (11,9 g, 43,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió una solución de metilamina (2 M en THF, 215 ml, 0,43 mol) a -10 °C ~ 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar el **compuesto 251** (8,9 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67-7,65 (d, 1 H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7,43-7,39 (t, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

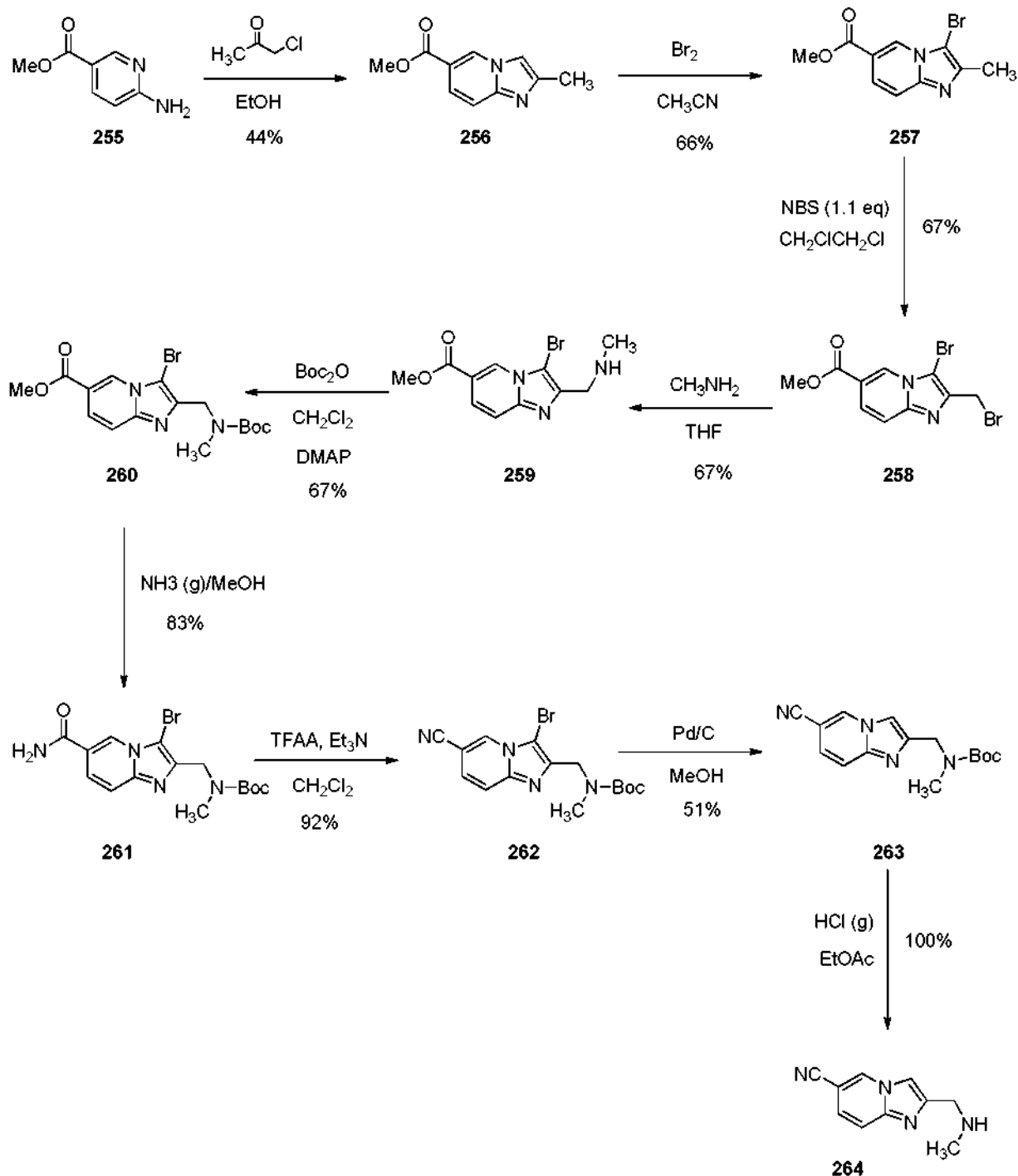
**Etapa 5:**

A una solución del **compuesto 251** (8,7 g, 38,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se le añadieron TEA (11,7 g, 0,11 mol) y Boc<sub>2</sub>O (8,9 g, 40,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 40:1) para producir el **compuesto 252** (10,71 g, 85 %) en forma de una goma incolora. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (m, 1 H), 7,45-7,38 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 9H). MS *m/z* 347 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Preparación de ácido 2-((1R)-1-[(3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]etil)-4-fluorobenzoico (254)**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 41** se usó para preparar el **compuesto 254** (0,56 g, rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (dd, J = 8,7, 6,0 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 10,5, 2,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 3H), [MH]<sup>+</sup> 356,03 (8 %) and 357,95 (8 %).

## Preparación de 2-((metilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo (264)



## Etapa 1:

- 5 Una mezcla del **compuesto 255** (50 g, 0,329 mmol) y 1-cloropropano-2-ona (448,4 g, 4,87 mol) en EtOH (150 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que quedó aproximadamente la mitad del **compuesto 255**. No se observó cambios después del reflujo durante un adicional de 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el residuo, que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2 N, 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1~1:1) para
- 10 obtener el **compuesto 256** (18 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,81-7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,47 (s, 1H)

**Etapa 2:**

5 A una solución del **compuesto 256** (16 g, 0,089 mol) en CH<sub>3</sub>CN (400 ml) se le añadió Br<sub>2</sub> (15,62 g, 0,098 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC (EtOAc) mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1~1:1) para obtener el **compuesto 257** (15 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1 H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

**Etapa 3:**

10 A una mezcla del **compuesto 257** (16 g, 0,0625 mol) y NBS (9,95 g, 0,05625 mol) en CH<sub>2</sub>ClCH<sub>2</sub>Cl (375 ml) se le añadió AIBN (1,025 g, 0,00625 mol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la mayoría del **compuesto 257** se había consumido. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío para dar el producto en bruto,  
15 que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 4:1~1:1) y después se recristalizó a partir de éter de petróleo/EtOAc (5:1, 30 ml) al **compuesto 258** (14 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85-8,75 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 1 H), 7,62-7,55 (m, 1 H), 4,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

**Etapa 4:**

20 A una solución del **compuesto 258** (14 g, 41,92 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió metilamina en THF (520 ml, 1,048 mol, 2 M en THF) durante un minuto. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después, a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la mayoría del **compuesto 258** se había consumido. La mezcla se concentró al vacío a 25 °C durante 20 minutos y después a temperatura más alta para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,  
25 (éter de petróleo/EtOAc = 1:1~CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 50:1) para obtener **compuesto 259** (8,4 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1 H), 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,60-7,52 (m, 1 H), 4,18-4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

**Etapa 5:**

30 A una suspensión del **compuesto 259** (8,4 g, 28,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se le añadieron Boc<sub>2</sub>O (12,5 g, 56,56 mmol) y DMAP (3,47 g, 28,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 ~5:1) para obtener el **compuesto 260** (7,5 g, 67 %) en forma de un sólido de color  
35 amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (s, 1 H), 7,80-7,78 (m, 1 H), 7,59-7,56 (m, 1 H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

**Etapa 6:**

40 La reacción se ejecutó en 3 lotes x 1 g: Una solución del **compuesto 260** (1 g, 2,519 mmol) en NH<sub>3</sub>(g)/MeOH (7 N, 70 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. Las reacciones se combinaron, y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1-1:1) para obtener el **compuesto 261** (2,4 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1 H), 4,65 (s, 2H), 2,95-2,84 (m, 3H), 1,45 (s, 9H)

**Etapa 7:**

45 A una solución del **compuesto 261** (2,4 g, 6,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (2,6 ml, 18,85 mmol) y después, en un modo gota a gota TFAA (1,73 ml, 12,57 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío para dar el residuo, que se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico (1 N, 10 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en  
50 columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1~1:1) para obtener el **compuesto 262** (2,1 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). CLEM m/z 308 [M-55]<sup>+</sup>.

**Etapa 8:**

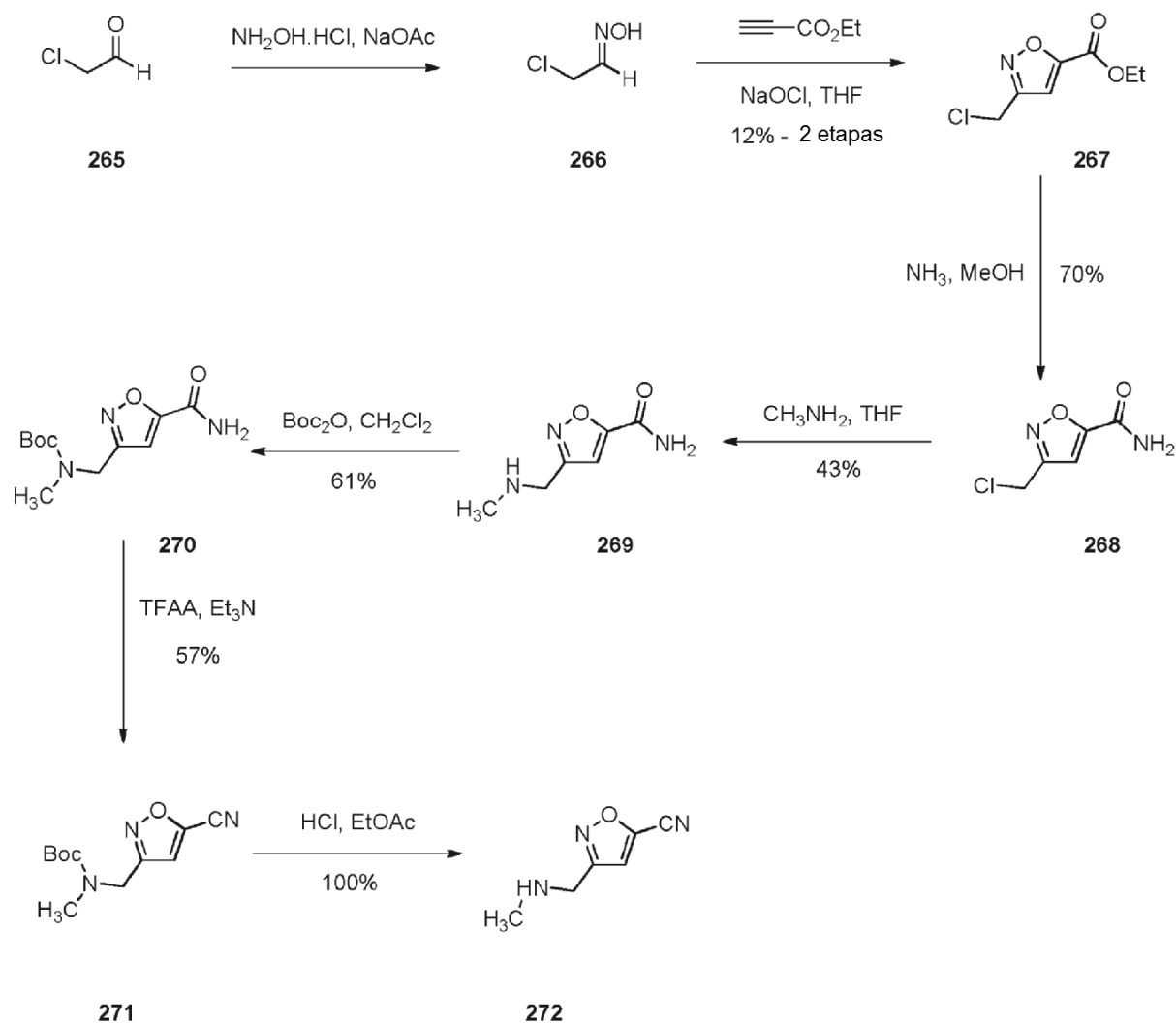
55 A una solución del **compuesto 262** (0,45 g, 1,23 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió Pd/C (150 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó a presión de H<sub>2</sub> (1,05 KPa (15 psi)) a

temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar el **compuesto 263** (0,18 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,27 (s, 1 H), 4,59 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

#### Etapa 9:

A una solución del **compuesto 263** (0,18 g, 0,627 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió HCl (g)/EtOAc (7 N, 20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el **compuesto 264** (0,15 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  9,48 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,15-8,05 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,85 (s, 3H)

#### Preparación de 3-((metilamino)metil)isoxazol-5-carbonitrilo (**compuesto 272**)



#### Etapa 1:

A una solución en agitación del **compuesto 265** (52 g, 0,64 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (830 ml) se le añadió  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (50 g, 0,71 mol) y NaOAc (59 g, 0,71 mol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se extrajo con MTBE (2 x 500 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar el **compuesto 266** en bruto (40 g) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

**Etapas 2:**

A una solución en agitación del **compuesto 266** (40 g, 0,437 mol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota propiolato de etilo (50 ml, 0,5 mol) a 0 °C. Se añadió gota a gota NaOCl (10 %, 1,5 l) a la mezcla anterior a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró para retirar THF, se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $F_r \sim 0,5$ , éter de petróleo/EtOAc = 10:1-5:1) para dar el **compuesto 267** (11 g, 12,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 11,46-1,43 (t, 3H).

**Etapas 3:**

A una solución en agitación de NH<sub>3</sub> (g) en MeOH (12 N, 100 ml) se le añadió el **compuesto 267** (11 g, 0,058 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $F_r = 0,2$ , éter de petróleo/EtOAc = 1:1-2:1) para dar el **compuesto 268** (6,5 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 4,63 (s, 2H),

**Etapas 4:**

Esta reacción se realizó en 3 lotes x 2 g. Una mezcla del **compuesto 268** (2 g, 13 mmol) y metilamina (2 M en THF, 15 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 110 °C durante 18 horas. La TLC (EtOAc) indicó que la reacción se completó. Las reacciones se combinaron, se filtraron y los filtrados se concentraron para dar el **compuesto 269** en bruto (2,5 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,00 (s, 1 H), 3,89-3,88 (s, 1 H), 2,44 (s, 3H)

**Etapas 5:**

A una solución en agitación del **compuesto 269** (2,5 g, 16 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (5,2 g, 24 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió TEA (3,2 g, 32 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $F_r = 0,46$ , éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para dar el **compuesto 270** (2,5 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 4,52 (s, 2H), 2,89-2,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

**Etapas 6:**

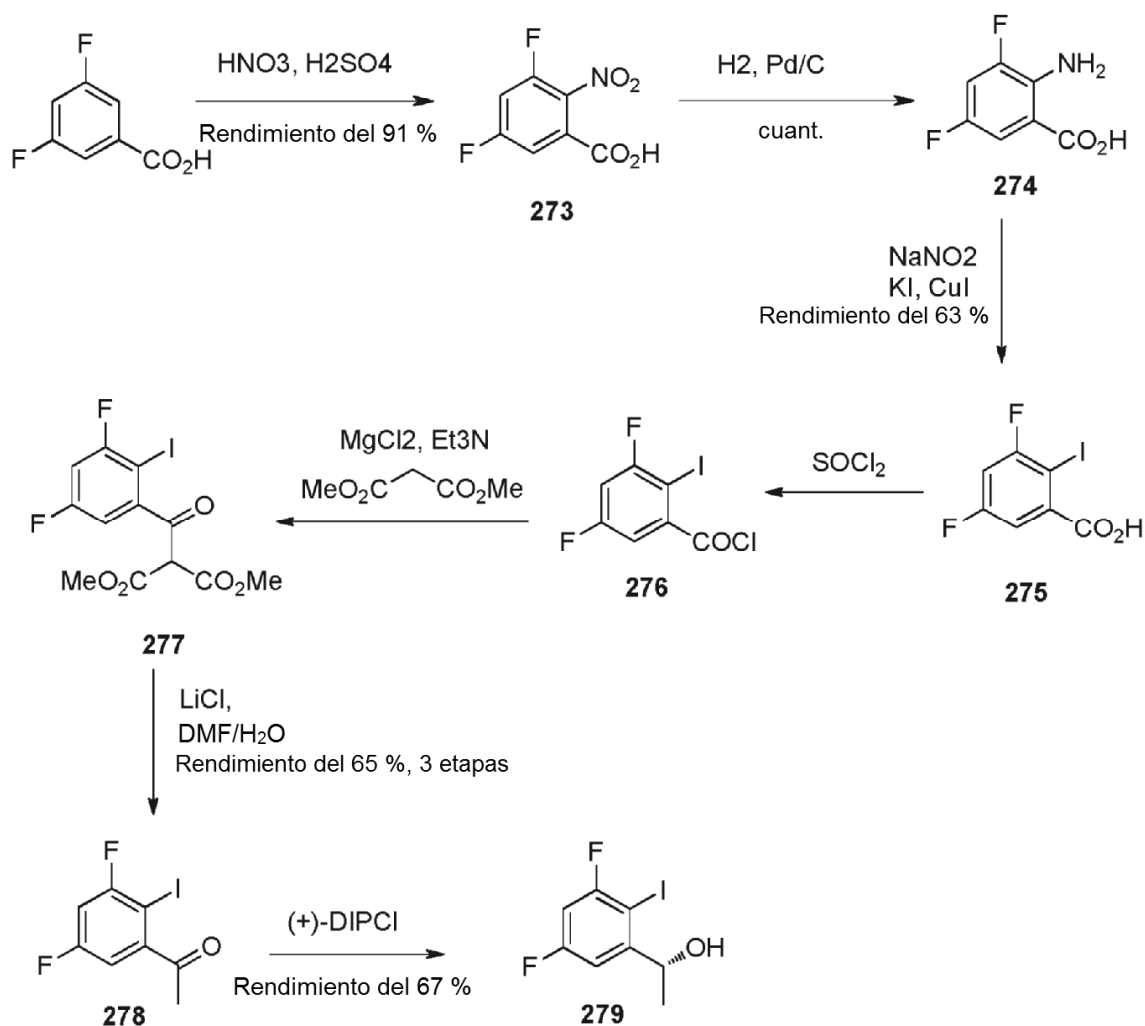
A una solución en agitación del **compuesto 270** (2,5 g, 10 mmol) y TEA (4,2 ml, 30 mmol) en DCM seco (30 ml) se le añadió TFAA (4,32 g, 20 mol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $F_r = 0,4$ , éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar el **compuesto 271** (1,3 g, 56,5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,96 (s, 1 H), 4,52 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

**Etapas 7:**

A una solución en agitación del **compuesto 271** (1,3 g, 5,5 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió HCl (g)/EtOAc (6 N, 10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se concentró para dar el **compuesto 272** (1 g, 100 %) en forma de la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

**Preparación de (1R)-1-(3,5-difluoro-2-yodofenil)etanol (compuesto 279)**



**Etapas 1:**

Se agitaron ácido 3,5-difluorobenzoico (80 g, 506 mmol) y ácido sulfúrico (250 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió ácido nítrico (90 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 45 °C con un baño de agua. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió lentamente en hielo y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua fría para dar el **compuesto 273** en forma de un sólido de color blanco (93,0 g, rendimiento del 91 %). Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,01 (ddd,  $J = 10,9, 8,5, 2,8$  Hz, 1 H), 7,71 (dt,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H).

**Etapas 2:**

El **compuesto 273** (80 g, 394 mmol) y paladio sobre carbono (9 g, 10 % en peso) en EtOAc (900 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{H}_2$  (5000 KPa (50 bar)) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de sílice y celite y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 274** en forma de un sólido de color amarillo pálido (67,39 g, rendimiento del 99 %, ~pureza del 95 % RMN). Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,39 (ddd,  $J = 11,5, 8,4, 3,0$  Hz, 1 H), 7,3 (ddd,  $J = 9,6, 3,0, 1,8$  Hz, 1 H)

**Etapas 3:**

El **compuesto 274** (53,8 g, 311 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HCl (2 M, 800 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se disolvió nitrito sódico (21,44 g, 311 mmol) en agua (344 ml) y se añadió a la solución previa durante un periodo de 15 minutos. Esta mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 horas, después se transfirió a un matraz cónico y se mantuvo frío. En un nuevo matraz de fondo redondo se añadió yoduro potásico (103,25 g, 622 mmol) y yoduro de cobre (29,61 g, 156 mmol) en agua (344 ml). Esta mezcla se enfrió a 0-5 °C, después la mezcla previa se añadió lentamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La suspensión se filtró y el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo (860 ml) durante 1 hora. Esta solución se filtró de nuevo y los licores madre se lavaron con metabisulfato sódico (10 %, 4\*600 ml)) y

salmuera (600 ml). Después de secarse en MgSO<sub>4</sub> y de la retirada de los disolventes al vacío, el **compuesto 275** se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (55,35 g, rendimiento del 63 %, pureza del 90 % -RMN). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (ddd, J = 8,5, 2,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,07 (J=7,8, 2,8 Hz, 1 H), [M-H<sup>+</sup>]-282,74.

#### Etapa 4:

- 5 Se añadió cloruro de tionilo (142 ml, 1940 mmol) al **compuesto 275** (55,0 g, 194 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el cloruro de tionilo se retiró a presión reducida y después azeotrópicamente con tolueno. El **compuesto 276** se aisló en forma de un aceite de color naranja (56 g, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,6 (ddd, J = 8,4, 2,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,09 (td, J = 7,7, 2,8 Hz, 1 H), [M-H<sup>+</sup>]-298.

#### 10 Etapa 5:

- 15 Esta reacción se ajustó en 7 lotes de 5 g da cada uno del **compuesto 276**. Se suspendieron cloruro de magnesio (2,35 g, 24,6 mmol) y malonato de dietilo (3,95 g, 24,6 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota trietilamina (3,42 ml, 24,6 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. Una solución del **compuesto 276** (5 g, 16,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió rápidamente a esta mezcla a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (350 ml) y una solución acuosa de HCl (1 M, 300 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3\*300 ml), después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el **compuesto 277** en forma de un aceite de color naranja (combinado en bruto 68,9 g) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 7,49-7,43 (m, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,5, 2,7, 1,2 Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,20 (m, 6H); [M-H<sup>+</sup>]= 424,89, 426,14, 426,92 (10/1).

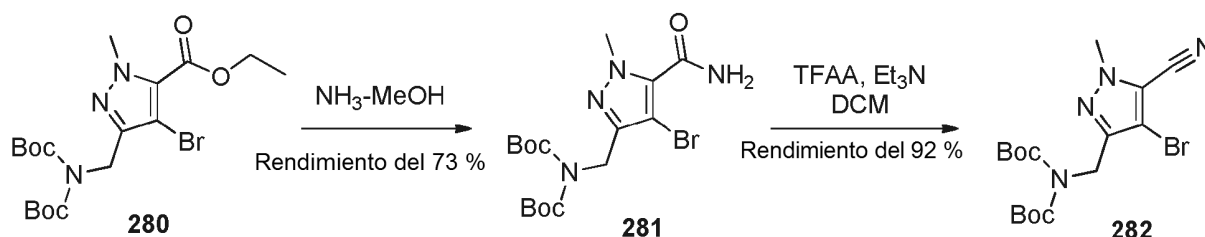
#### Etapa 6:

- 25 Esta reacción se ajustó en 2 lotes que se combinaron antes del tratamiento (37,6 g + 31,34 g). El **compuesto 277** (37,6 g, 88,2 mol) y cloruro de litio (3,74 g, 88,2 mmol) se disolvieron en DMF (170 ml) y agua (17 ml) y se calentó a 100 C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadieron agua (150 ml) y TBME (150 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con TBME (3\*150 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con agua (500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, después se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida seca (eluyente: Hept/EtOAc 98:2 to 9:1) para dar el **compuesto 278** en forma de un sólido de color naranja (21,34 g, rendimiento del 65 % durante 3 etapas, 88 % puro por CLEM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,53-7,51 (m, 1 H), 7,50-7,48 (m, 1 H), 2,57 (s, 3H), [M-F+MeCN]= 293,03, 293,79(1/10).

#### Etapa 7:

- 35 Una solución de (+)DIP-Cl (17,1 g, 53,2 mmol) en THF(24 ml) se enfrió a -35 °C. Después, se añadió gota a gota una solución del **compuesto 278** (7,5 g, 26,5 mmol) en THF (20 ml) manteniendo la temperatura interna de la reacción entre -35 y -30 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El análisis TLC confirmó que la reacción se completó. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó en TBME (64,5 ml). Se añadió una mezcla de dietanolamina (9,16 g, 87,45 mmol) en etanol/THF (3,75 ml/7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a reflujo después, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los licores madre se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: Hep/EtOAc 99:1 a 9:1). El aceite incoloro obtenido se purificó adicionalmente por recristalización en heptano para dar el **compuesto 279** en forma de un sólido de color blanco (5,02 g, rendimiento del 67 %, 95 % puro por RMN, ee del 99 %-análisis Gc quiral). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,28-7,12 (m, 2H), 5,64 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,86 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 1,27 (d, J+ 6,4 Hz, 3H), [M-F+H<sub>2</sub>O-H<sup>+</sup>]-279,12/280,92 (1:1), HPLC (columna CP-chiralsildex-CB): ee del 99 %; Tr (menor)- 18,23 min; Tr (mayor)-18,55 min; 40 °C a 225 °C a 6 °C por minuto.

- 45 **Preparación de [(4-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]imido-dicarbonato de di-terc-butilo (compuesto 282)**



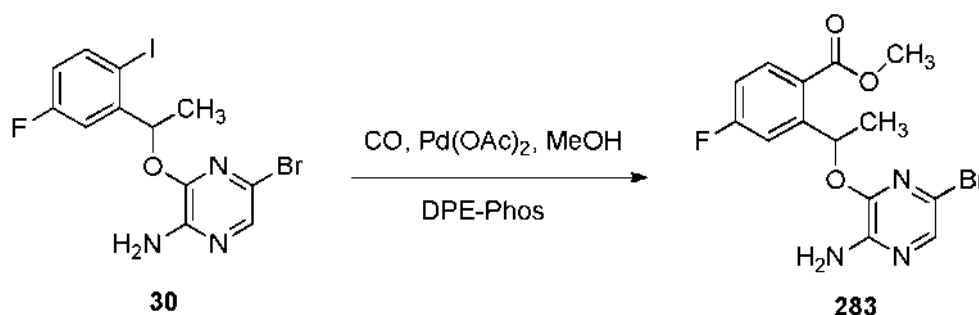
#### Etapa 1:

Una solución del **compuesto 280** (10 g, 0,21 mol) en  $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$  (150 ml) se agitó a 45 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3: 1) indicó el consumo del compuesto 9. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter de petróleo para dar el **compuesto 281** (6,6 g, 72,6 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,38 (s, 18H)

#### Etapa 2:

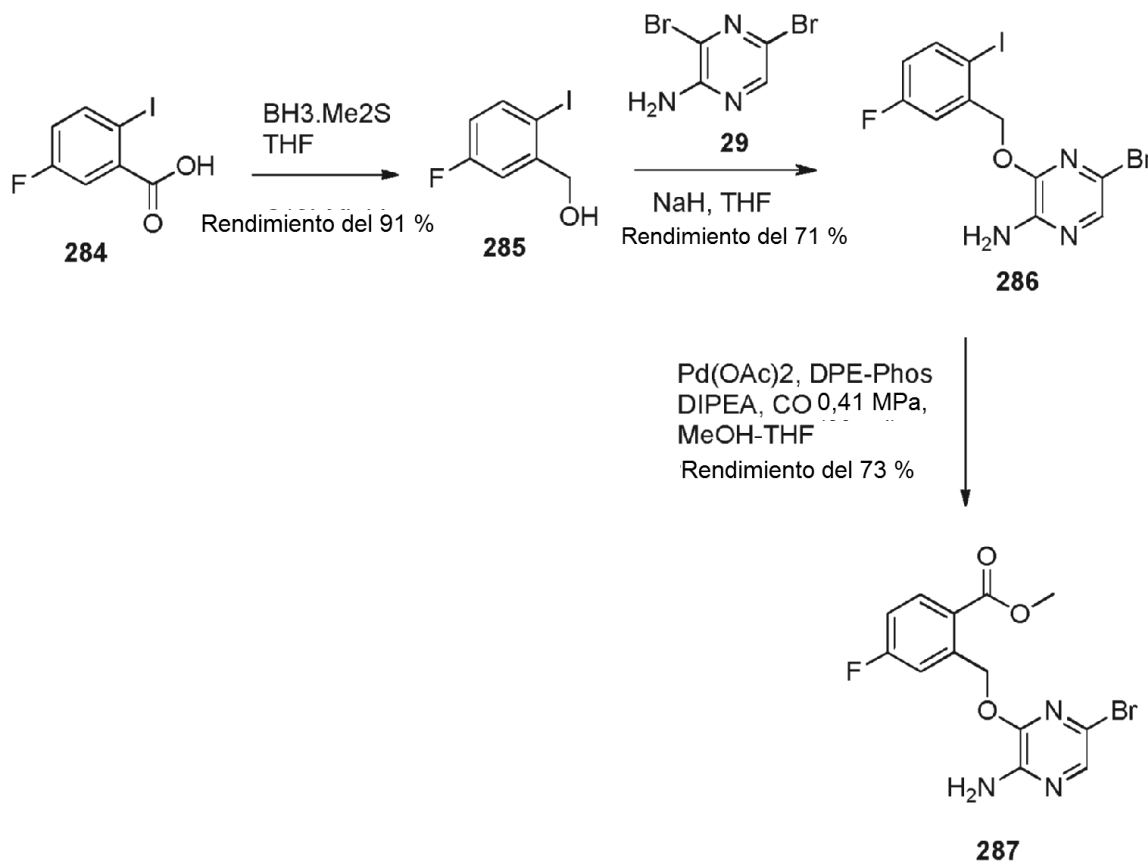
A una mezcla del **compuesto 281** (58 g, 20,5 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,6 g, 45,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (100 ml) se le añadió gota a gota TFAA (6,4 g, 30,5 mol) a 0 ~ -5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), se lavó con ácido cítrico al 5 % (50 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 ml), y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por biotage (éter de petróleo/EtOAc 6/1,  $F_r = 0,5$ ) para dar el **compuesto 282** (5,8 g, 92,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,797 (s, 2H), 3,988 (s, 3H), 1,481 (s, 18H). CL-EM: m/z para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  439,2.

#### Preparación de 2-{1-[(3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]etil}-4-fluorobenzoato de metilo (**283**).



El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 89** se usó para preparar el **compuesto 283**.

#### Preparación de 2-[[3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]metil]-4-fluorobenzoato de metilo (**compuesto 287**)



**Etapas 1:**

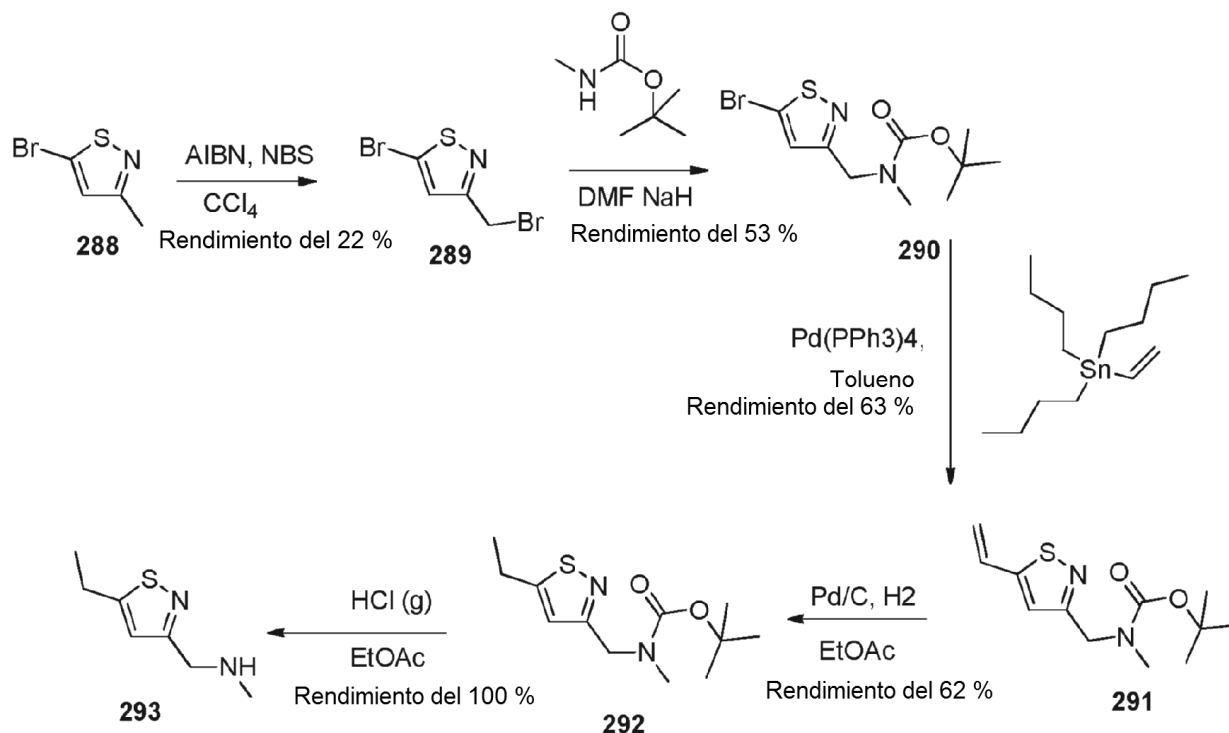
El **compuesto 284** (5,00 g, 18,80 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota borano-dimetilsulfuro (3,57 ml, 37,60 mmol) con agitación y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente vertiéndolo en hielo y añadiendo una solución acuosa al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 285** en forma de un sólido incoloro (4,80 g, rendimiento del 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (dd, 1 H, J = Hz), 7,19 (dd, 1 H, J = Hz), 6,70 (td, 1 H, J = Hz), 4,57 (d, 2H, J = Hz), 1,95 (t, 1 H, J = Hz).

**Etapas 2:**

El **compuesto 285** (4,80 g, 19,05 mmol) se disolvió en THF seco (80 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 831 mg, 20,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se volvió a enfriar hasta 0 °C y se añadió una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (4,38 g, 17,31 mmol) en THF (40 ml). Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. A este aceite se le añadió una solución ac. al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar un sólido de color beis. Este se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM:heptanos 3:1 y después DCM para dar el **compuesto 286** en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,80 g, rendimiento del 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (dd, 1 H, J = 8,7, 5,5 Hz), 7,70 (s, 1 H), 7,21 (dd, 1 H, J = 9,7, 3,0 Hz), 6,84 (td, 1 H, J = 8,3, 3,0 Hz), 5,38 (s, 2H), 4,82 (s a, 2H); [MH<sup>+</sup>]-425,80.

**Etapas 3:**

El **compuesto 286** (5,20 g, 12,26 mmol) se suspendió parcialmente en MeOH (50 ml) y THF (25 ml) se añadió para disolver en una bomba de reacción. Se añadieron DIPEA (10,61 ml, 61,30 mmol), DPE-Phos (792 mg, 12 % mol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (165 mg, 6 % mol). La bomba de reacción se llenó con CO (413,69 KPa (60 psi)) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó al vacío para dar un sólido de color malva. Este sólido se trituró en DCM caliente, después se enfrió antes de retirarse por filtración un sólido de color amarillo del compuesto 4 esencialmente puro (2,65 g, rendimiento del 61 %). El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 25-33 % en heptanos para dar más del **compuesto 287** en forma de un sólido de color pardo pálido (540 mg rendimiento del 12 %). Se obtuvo un total de 3,19 g (rendimiento del 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (dd, 1H, J = 8,7, 5,9 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,24 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,6 Hz), 7,08 (ddd, 1 H, J = 8,7, 7,8, 2,7 Hz), 5,82 (s, 2H), 4,81 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), [MH<sup>+</sup>]-358,02.

**Preparación de 1-(5-etil-1,2-tiazol-3-il)-N-metilmetanamina (293).**

**Etapa 1:**

Una mezcla del **compuesto 288** (13 g, 73 mmol), AIBN (1,19 g, 7,3 mmol) y NBS (32,5 g, 182,5 mmol) en cloroformo (200 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 200/1 para dar el **compuesto 289** (4 g, 21,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapa 2:**

A una solución en agitación de metilcarbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 18,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (0,75 g, 17,8 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El **compuesto 289** (4 g, 15,6 mmol) se añadió a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc 20/1 para dar el **compuesto 290** (2,5 g, 53,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapa 3:**

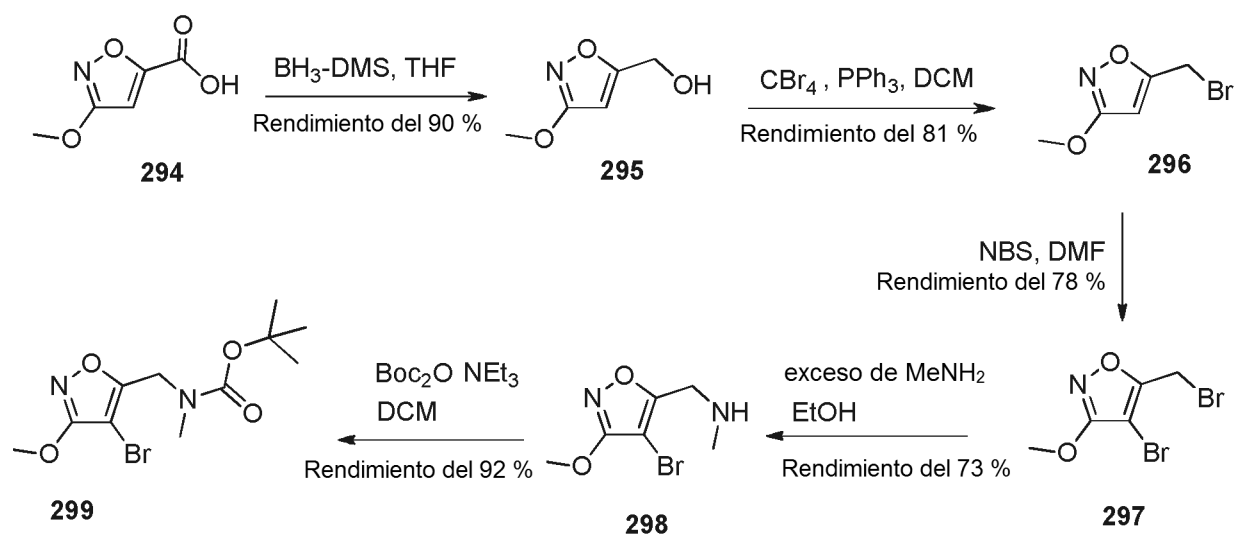
Una mezcla del **compuesto 290** (2,5 g, 8,2 mmol), tributil(etenil)estannano (3,7 g, 12,3 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,474 g, 0,41 mmol) en tolueno seco (30 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 50/1-10/1 para dar el **compuesto 291** (1,6 g, 62,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapa 4:**

Una mezcla del **compuesto 291** (1,6 g, 6,3 mmol) y Pd/C (180 mg) en EtOAc (30 ml) se agitó a 30 °C en hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc 50/1-10/1 para dar el **compuesto 292** (1,0 g, 62,1 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 6,973 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,96-3,0 (c, 2H), 2,93-2,91 (t, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,28 (t, 3H) CL-EM: 127144-146-P m/z para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M-boc+H]<sup>+</sup> 157,0

**Etapa 5:**

A una solución del **compuesto 292** (0,42 g, 1,6 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió gota a gota HCl (g)/ EtOAc (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró para dar el **compuesto 293** en forma de un sólido de color amarillo (0,32 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,17 (s, 1 H), 4,33 (s, 2H), 2,98-2,92 (c, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,32-1,29 (t, 3H).

**Preparación de [(4-bromo-3-metoxi-1,2-oxazol-5-il)metil]metilcarbamato de *terc*-butilo (299).****Etapa 1:**

A una solución de ácido 3-metoxiisoxazol-5-carboxílico **294** (7,6 g, 53,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de complejo borano-

dimetilsulfuro (5,18 g, 6,47 ml, 69,0 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se calentó a 60 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 10 ml de agua, se agitó durante 10 minutos, después se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el **compuesto 295** en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,0 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,087 (s, 1 H), 4,438 (s, 2H), 5,60 (s a, 1 H), 3,867 (s, 3H), [M+H 130,03].

#### Etapa 2:

A una solución del **compuesto 295** (411 mg, 3,18 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifetilfosfina (833 mg, 3,18 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,029 g, 3,10 mmol) (que recientemente se ha secado mediante azeotropía 3 veces con tolueno). La mezcla, que se había vuelto naranja, se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró por la retirada del disolvente al vacío, y después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 3:1 heptano:EtOAc que produjo el **compuesto 296** en forma de un aceite incoloro (486 mg, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,350 (s, 1 H), 4,696 (s, 2H), 3,889 (s, 3H), [M+H 192,2 y 194,2].

#### Etapa 3:

A una solución del **compuesto 296** (4,4 g, 23 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml) se le añadió a temperatura ambiente, N-bromosuccinimida (4,1 g, 23,1 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 horas. Se añadió N-bromosuccinimida adicional (2,0 g, 11,3 mmol), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. Se añadió N-bromosuccinimida adicional (1,3 g, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió N-bromosuccinimida adicional (1,1 g, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante una noche. La mezcla se concentró por la retirada del disolvente al vacío, después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se añadió a 0,9 g de producto impuro de otra reacción idéntica y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 100:0 - 80:20 heptano:EtOAc, que produjo el **compuesto 297** en forma de un aceite incoloro, que cristalizó más tarde, después de un periodo de reposo a un sólido incoloro (5,66 g, 91 % - sin embargo, teniendo en cuenta el material añadido a la columna, el rendimiento calculado fue del 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 4,72 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

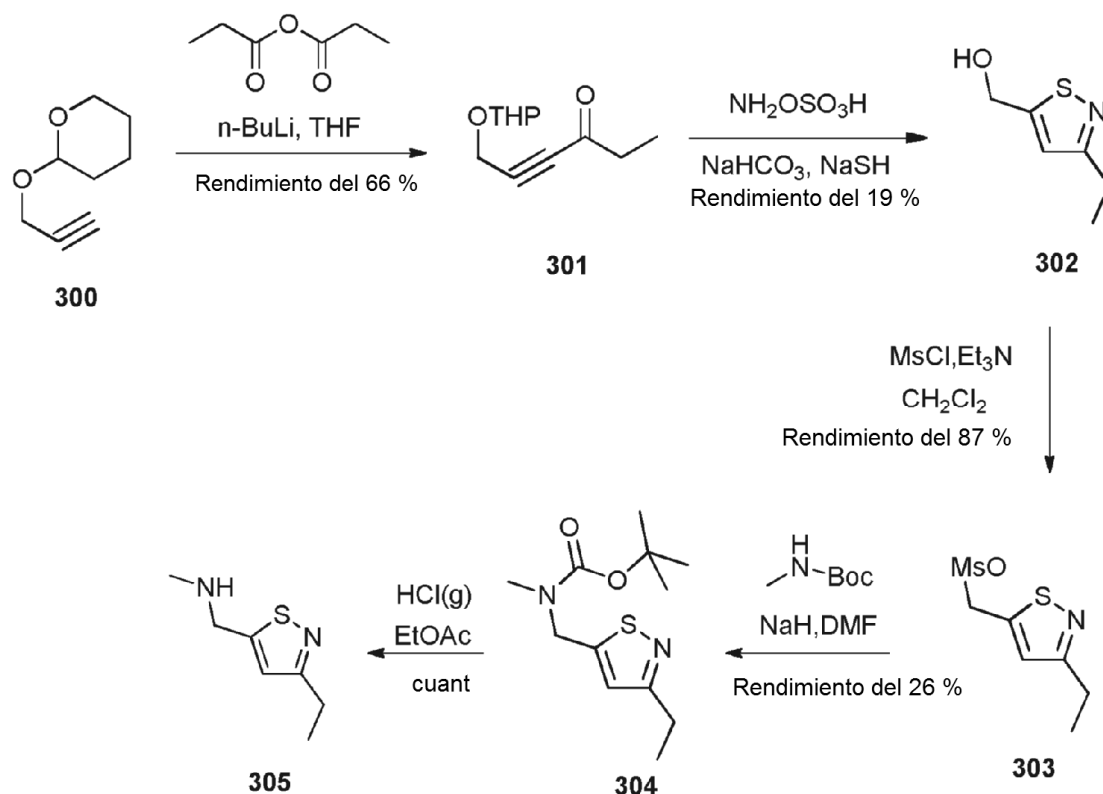
#### Etapa 4:

A una solución de metilamina al 33 % en etanol (77 ml, 653 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota durante 10 minutos una solución del **compuesto 297** en etanol (20 ml), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró por la retirada del disolvente al vacío, después se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), después la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 298** en forma de un aceite de color amarillo pálido 4,5 g (93,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): δ 3,956 (s, 3H), 3,686 (s, 2H), 2,287 (s a, 1H), 2,234 (s, 3H), [M+H 220,95 y 222,95].

#### Etapa 5:

A una solución del **compuesto 298** (4,5 g, 20,4 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (2,12 g, 2,92 ml, 21 mmol), después en porciones durante 3 minutos di-*tert*-butildicarbonato (4,58 g, 21 mmol). Se observó una muy leve efervescencia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se concentró por la retirada del disolvente al vacío, se sometió a azeotropía con 150 ml de heptano, después el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 299** (6 g, rendimiento del 92 %).

#### Preparación de 1-(3-etil-1,2-tiazol-5-il)-N-metilmetanamina (305).

**Etapa 1:**

Una solución del **compuesto 300** (55 g, 0,39 mol) en THF seco (600 ml) se añadió n-BuLi (157 ml, 0,39 mol, 2,5 M) gota a gota a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla se calentó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , y se transfirió a través de una aguja de doble extremo a una solución de propanoico anhídrido (61,3 g, 0,47 mol) en THF seco (400 ml), también se mantuvo a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 ml) y EtOAc (500 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se destiló a presión reducida para dar el **compuesto 301** (50 g, 65,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapa 2:**

A una mezcla del **compuesto 301** (58 g, 0,296 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (1 l) se le añadió  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$  (36,78 g, 0,326 mol) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cuidadosamente  $\text{NaHCO}_3$  (27,38 g, 0,326 mol) a la mezcla. Después, se añadió  $\text{NaSH}$  (24,86 g, 0,444 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc 15/1 ~ 10/1 para dar el **compuesto 302** (8 g, 19 %) en forma de un aceite de color pardo.

**Etapa 3:**

A una solución del **compuesto 302** (8 g, 55,9 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (16,9 g, 0,168 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (100 ml) se le añadió gota a gota  $\text{MsCl}$  (8,32 g, 72,7 mmol) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el **compuesto 303** (11 g, 87 %) en forma de un líquido de color pardo.

**Etapa 4:**

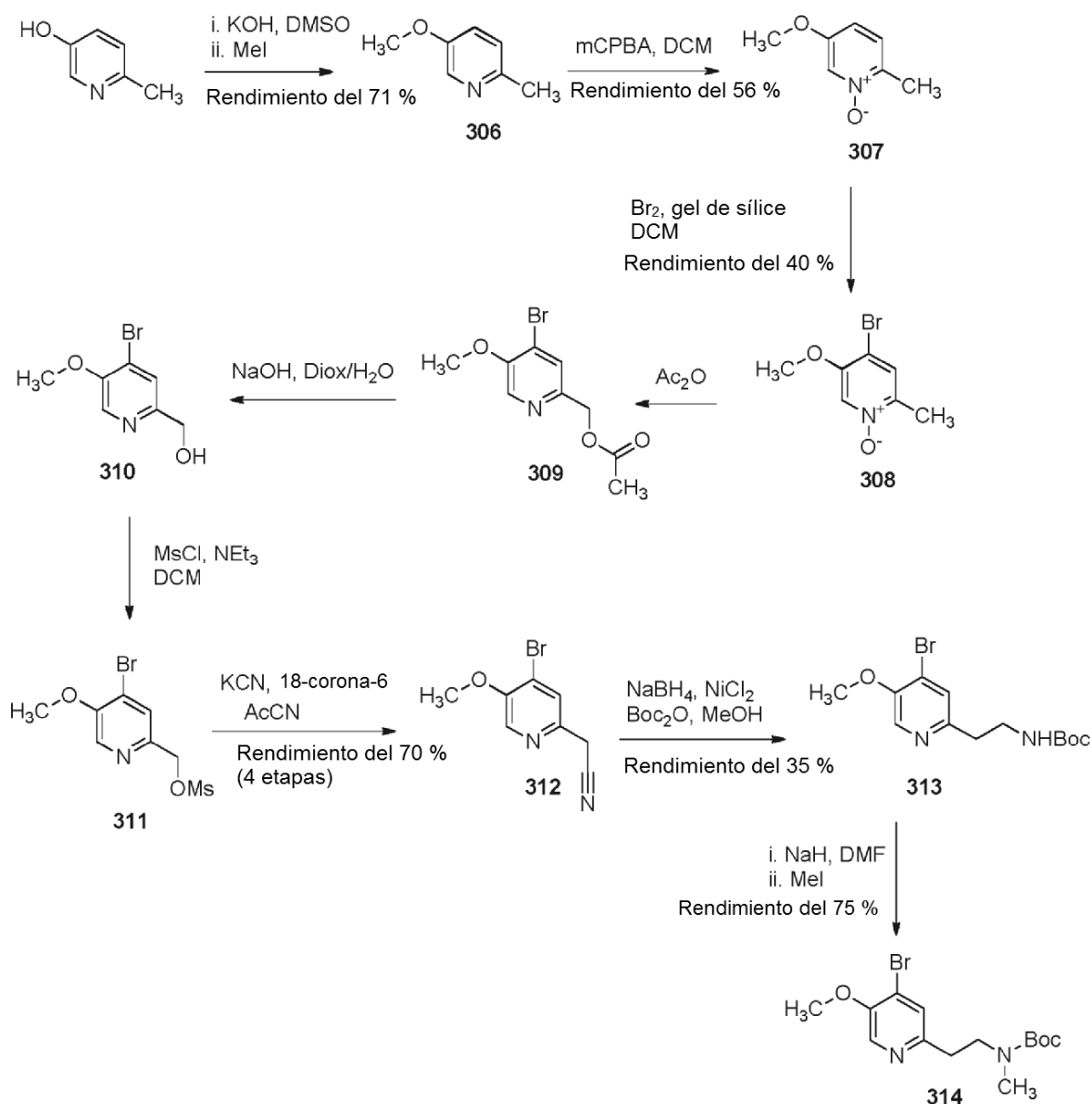
A una solución de metilcarbamato de *terc*-butilo (11 g, 90,5 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió en porciones  $\text{NaH}$  (3,6 g, 90,5 mmol, 60 % en aceite) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$

durante 30 min. Se añadió **compuesto 303** (10 g, 45,2 mmol) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. en condiciones básicas para dar el **compuesto 304** (3 g, 26 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,926 (s, 1H), 4,626 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,84-2,86 (c, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,33-1,36 (t, 3H), [M+H]<sup>+</sup> 257.

#### Etapa 5:

A una solución del **compuesto 304** (0,42 g, 1,6 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió gota a gota HCl (g)/ EtOAc (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se concentró para dar el **compuesto 305** (0,32 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,30 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,81-2,75 (c, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,222-1,18 (t, 3H).

#### Preparación de [2-(4-bromo-5-metoxipiridin-2-il)etil]metil-carbamato de *terc*-butilo (**314**).



#### Etapa 1:

Se añadió KOH (141 g, 2,52 mol) a una solución de 2-metil-3-hidroxi piridina (55,0 g, 0,50 mol) en DMSO (840 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (el KOH no se disolvió completamente) después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota MeI (34,6 ml, 0,55 mol), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante



18 horas. Se añadió agua (1,25 l) lentamente a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 500 ml), después EtOAc (3 x 400 ml). La fase acuosa se saturó con NaCl, después se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron cuidadosamente al vacío (el producto es volátil). El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: heptanos:EtOAc de 1:1 a 0:1) para dar el **compuesto 306** (44,1 g, rendimiento del 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

#### Etapa 2:

A una solución del **compuesto 306** (44,1 g, 358 mmol) en DCM (890 ml) se le añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (76,2 g, 537 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió en porciones mCPBA (88,0 g, 358 mmol) (procedimientos exotérmicos). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una cantidad adicional de mCPBA (8,0 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró, después se lavó con KOH 1 M (500 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml), después las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se disolvió en DCM (600 ml), después se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (17 g) seguido de la adición de mCPBA (8,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se lavó con un KOH 1 M (500 ml). La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 307** en forma de un sólido de color blanco (28,7 g, rendimiento del 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

#### Etapa 3:

Se añadió gota a gota agua (100 ml) a gel de sílice (280 g). La mezcla se agitó 30 min a TA para obtener un polvo fluido. Se añadió DCM (420 ml), la mezcla se agitó para obtener una suspensión homogénea, después se añadió una solución del **compuesto 307** (27,7 g, 199 mmol) en DCM (275 ml). Después de obtener una suspensión homogénea, se añadió gota a gota una solución de Br<sub>2</sub> en DCM (1 M, 285 ml, 199 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron una porción adicional de gel de sílice (100 g) y una solución de Br<sub>2</sub> en DCM (1 M, 142 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se añadieron la misma cantidad de gel de sílice y de solución de Br<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtró. El lecho de sílice se aclaró con EtOAc (500 ml), después con una mezcla DCM/MeOH (8:2, 400 ml). Las aguas madre se concentraron al vacío, se volvió a disolver en DCM (500 ml) y esta solución se lavó con una solución acuosa al 10 % de metabisulfito sódico (250 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se saturó con NaCl, después se extrajo cuidadosamente con DCM (8 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite obtenido se purificó rápidamente por cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc/MeOH de 15:1 a 8:1). Los sólidos aislados (27 g, mezcla entre 4-bromo y 2-bromo piridina -6:4) se suspendieron en EtOAc (100 ml) y se trituraron durante 1 hora. El sólido se filtró (polvo de color blanco, 24 g) después se suspendió en DCM (100 ml) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró para dar el **compuesto 308**. Las aguas madre se concentraron y se suspendieron en DCM y la trituración se repitió para dar un segundo lote del **compuesto 308** (polvo de color blanco, 14,9 g, rendimiento del 34 %). La mezcla de fracciones restantes (8,0 g, mezcla 1:1) se purificó por cromatografía en columna (eluyentes: EtOAc/MeOH de 15:1 a 8:1) para dar un **compuesto 308** adicional en forma de un polvo de color blanco (2,6 g, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

#### Etapa 4:

El compuesto **compuesto 308** (2,8 g, 13 mmol) se disolvió en Ac<sub>2</sub>O (24 ml) y la solución se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió ciclohexano (50 ml) y la mezcla se concentró al vacío. Esto se repitió 3 veces. El aceite obtenido se disolvió en EtOAc (150 ml) y la solución se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 309** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (cristales de color pardo claro, 3,18 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 5,06 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

#### Etapa 5:

El **compuesto 309** (3,2 g, 12 mmol) se disolvió en dioxano (86 ml), después se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 28 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl hasta pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el **compuesto 310** en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 5,43 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

#### Etapa 6:

El **compuesto 310** (2,5 g, 12 mmol) se disolvió en DCM (80 ml), después se añadió trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió cuidadosamente agua (100 ml) a la solución enfriada. Después de dejarla a temperatura ambiente durante 30 min, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío (baño de rotovapor a TA) para dar el **compuesto 311** en forma de un aceite de color pardo (3,4 g) que se usó directamente en la siguiente etapa (se observa degradación si se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

#### Etapa 7:

El **compuesto 311** (3,4 g, 12 mmol) se disolvió en ACN (8,5 ml) y se añadieron 18-crona-6 (4,8 g, 18 mmol) y después KCN (1,0 g, 15 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 horas, después se enfrió a TA. Se añadió una solución acuosa de NaOH (1 M, 200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes heptano/EtOAc de 3:1 a 1:1) para dar el **compuesto 312** en forma de un sólido de color beis (2,5 g, rendimiento del 70 % durante 4 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

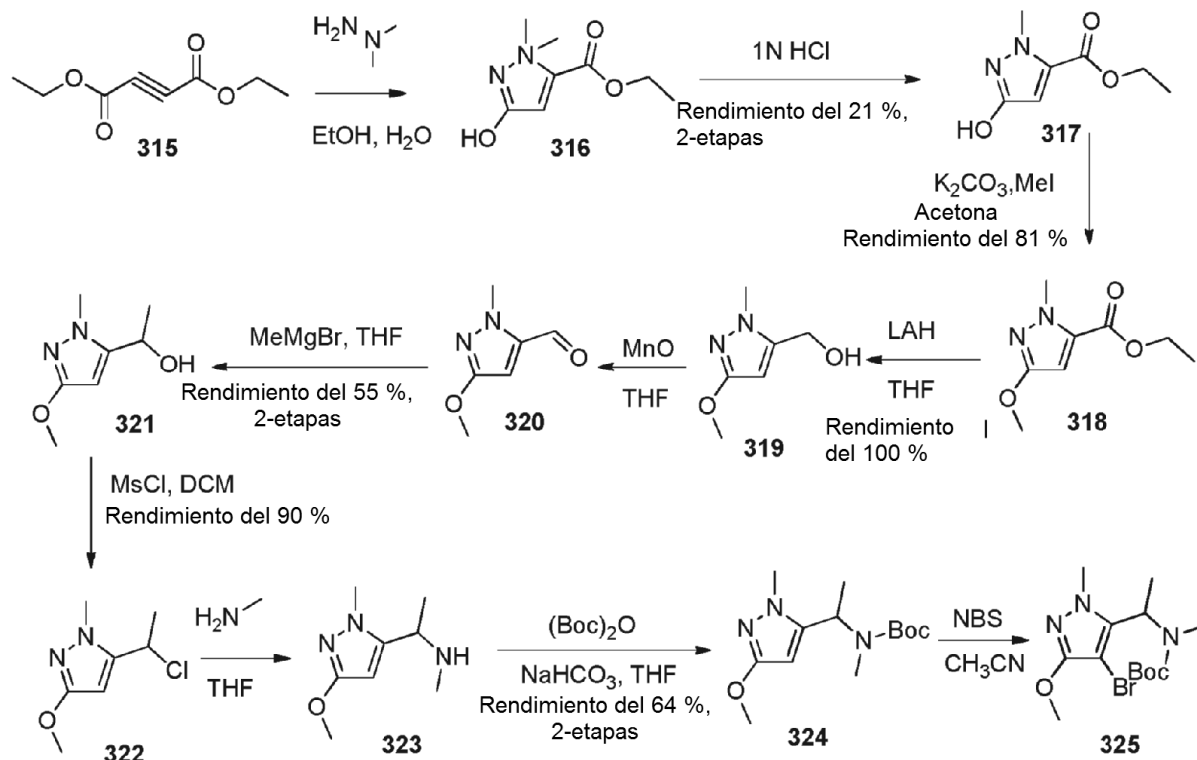
#### Etapa 8:

El **compuesto 312** (2,0 g, 8,8 mmol) se disolvió en MeOH (135 ml) y se añadieron NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,21 g, 0,88 mmol) y después Boc<sub>2</sub>O (3,9 g, 18 mmol). La mezcla se enfrió a -10 °C, después se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1,0 g, 27 mmol) durante 9 horas. Se añadió dietilenoetriamina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío, después se añadió EtOAc (100 ml). La solución se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía de fase inversa (eluyentes H<sub>2</sub>O/AcCN de 95:5 a 5:95). El **compuesto 313** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,0 g, rendimiento del 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 6,85-6,81 (m, 1 H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

#### Etapa 9:

El **compuesto 313** (1,0 g, 3,0 mmol) se disolvió en DMF (135 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota NaH (al 60 % en aceite, 180 mg, 4,5 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota Mel (0,19 ml, 3,0 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se enfrió de nuevo a 0 °C, después se añadió cuidadosamente H<sub>2</sub>O (100 ml). La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite obtenido se combinó con otras dos muestras (partiendo cada uno de 100 mg) y se purificó por cromatografía en columna (eluyentes heptanos/EtOAc de 3:1 a 1:1). Se observó 10 % de SM, de modo que la muestra previa se disolvió en DMF (30 ml), la solución se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones NaH (37 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió Mel (29 µl, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente agua (50 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el **compuesto 314** en forma de un aceite de color amarillo pálido (920 mg, rendimiento del 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,54-3,36 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,48-1,11 (m, 9H).

#### Preparación de [1-(4-bromo-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)etil]metilcarbamato de *terc*-butilo (325).

**Etapa 1:**

Una mezcla del **compuesto 315** (55 ml, 0,35 mol) en 1:1  $\text{EtOH/ H}_2\text{O}$  (600 ml) se añadió lentamente a  $0^\circ\text{C}$  una solución de 1,1-dimetilhidrazina (25,74 g, 0,44 mol p/p 40 % en agua) en 1:1  $\text{EtOH/ H}_2\text{O}$  (200 ml). La solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua (300 ml) y  $\text{EtOAc}$  (300 ml). La capa acuosa se concentró para dar el **compuesto 316**, que se usó para la siguiente etapa directamente.

**Etapa 2:**

Una mezcla del **compuesto 316** en  $\text{HCl 1 N}$  (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con  $\text{DCM}$  (150 ml), la capa acuosa se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/ $\text{EtOAc} = 6:1$ ) para producir el **compuesto 317** (13 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,148 (s, 1 H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,38-1,30 (m, 3H).

**Etapa 3:**

Una mezcla del **compuesto 317** (4 g, 23,5 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,7 g, 70,5 mmol) y  $\text{Mel}$  (16,8 g, 0,11 mol) se calentaron a reflujo durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/ $\text{EtOAc} = 6:1$ ) mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/ $\text{EtOAc} = 20:1$ ) para producir el **compuesto 318** (3,5 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,18 (s, 1H), 4,34-4,29 (c, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,38-1,34 (t, 3H).

**Etapa 4:**

A una mezcla del **compuesto 318** (2 g, 11,5 mmol) en  $\text{THF}$  (50 ml) se le añadió  $\text{LiAlH}_4$  (0,52 g, 13,8 mmol) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/ $\text{EtOAc} 1/1$ ) mostro que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaOH ac.}$  al 20 % (4 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el **compuesto 319** (1,7 g, ~100 %) en forma de un aceite incoloro.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,58 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

**Etapa 5:**

Una solución del **compuesto 319** (2 g, 14,3 mmol),  $\text{MnO}_2$  (6,2 g, 71,4 mmol) en  $\text{THF seco}$  (50 ml) se sometió a

reflujo durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 6/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado (**compuesto 320**) se usó durante la siguiente etapa directamente.

#### Etapa 6:

5 A una solución del **compuesto 320** (~14,3 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió MeMgBr (24 ml, 71,4 mmol, 3,0 M) a -50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 6/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 10/1) para dar el **compuesto 321** (1,2 g, 10 55 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,58-5,57 (d, 1 H), 4,84-4,80 (c, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,73-3,72 (d, 3H), 2,03-2,02 (s a, 1 H), 1,55-1,53 (d, 3H).

#### Etapa 7:

15 A una solución del **compuesto 321** (1,2 g, 7,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,1 g, 11,4 mmol) en DCM seco (30 ml) se añadió gota a gota MsCl (1,3 g, 11,4 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 20/1) para dar el **compuesto 322** (1,2 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,61 (s, 1 H), 5,04-4,99 (c, 1 H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,88-1,86 (d, 3H).

#### Etapa 8:

20 Una solución del **compuesto 322** (0,3 g, 1,72 mmol) en una solución de CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (20 ml, 2 M en THF) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 6/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. El **compuesto 323** se usó durante la siguiente etapa directamente.

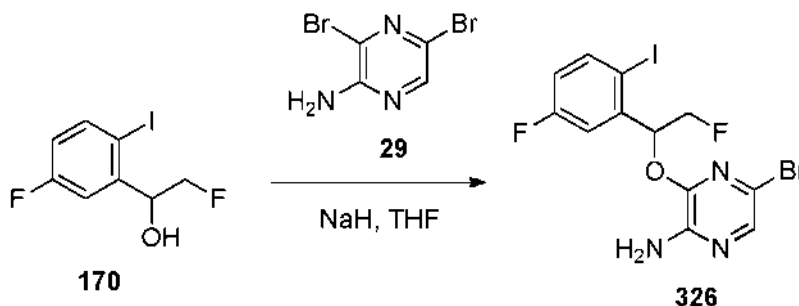
#### Etapa 9:

25 A una mezcla del **compuesto 323** en DCM (20 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (347 mg, 3,44 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (743 mg, 3,44 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 6/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 20/1) para dar el **compuesto 324** (300 mg, 64 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,59 (s, 1 H), 5,47 (a, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); CLEM: m/z para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 270,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 10:

35 A una solución del **compuesto 324** (2,1 g, 7,78 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió en porciones NBS (1,46 g, 8,16 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 6/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml x 4) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el **compuesto 325** (2,5 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,79 (s, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,66-1,64 (d, 3H), 1,47 (s, 9H).

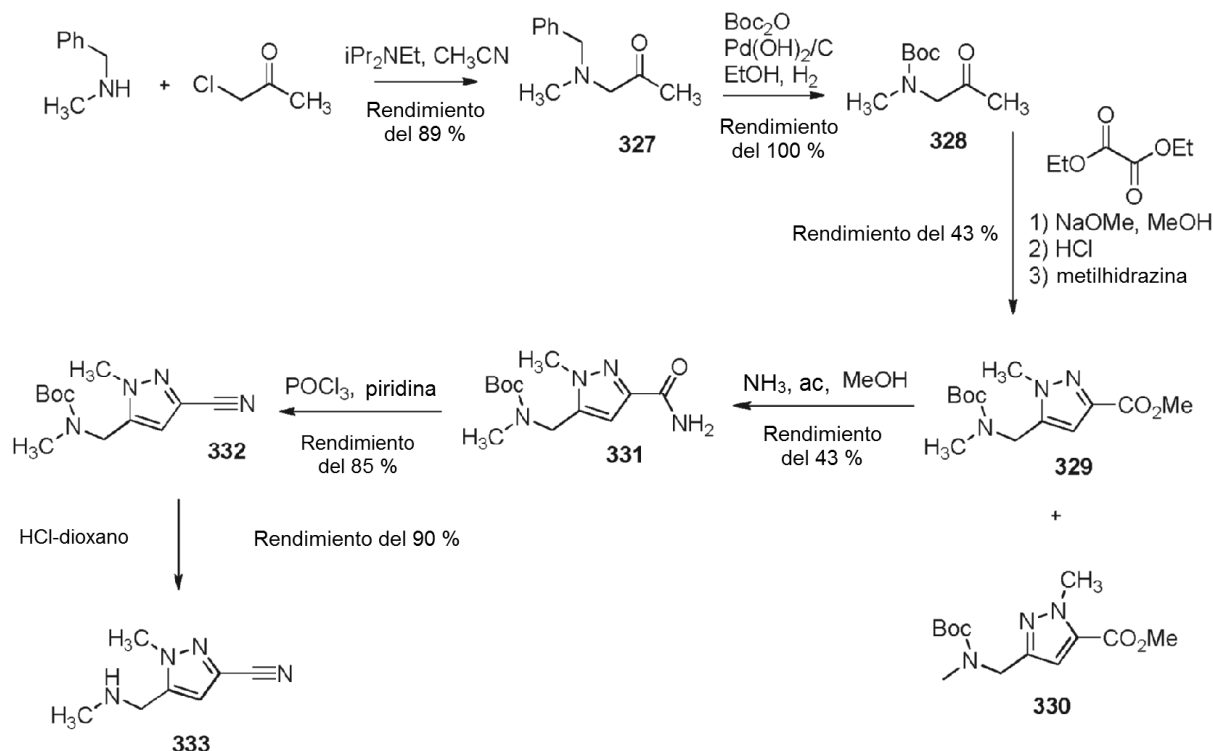
#### Preparación de 5-bromo-3-[2-fluoro-1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi]pirazin-2-amina (326).



40

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **compuesto 241** se usó para preparar el **compuesto 326**.

#### Preparación de 1-metil-5-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (333).

**Etapa 1:**

Se añadió gota a gota cloroacetona (207 ml, 2,59 mol) durante 45 min a una solución de DIEA (410 ml, 310 g, 2,40 mol) y N-metilbencilamina (286 g, 2,36 mol) en acetonitrilo (1500 ml), manteniendo la temperatura entre 18 y 20 °C por enfriamiento moderado con un baño de agua fría. Una vez que se completó la adición, el baño de refrigeración se dejó en el lugar durante un adicional de 30 min antes de retirarse. La agitación se continuó durante un adicional de 5,5 h, tiempo durante el cual la temperatura de la reacción interna se elevó a 27 °C durante 1 hora, se niveló durante 2 horas y después disminuyó lentamente. La mezcla de reacción se concentró al vacío a aproximadamente 1 l, después se dejó en reposo durante una noche. El precipitado cristalino se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo (50 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado concentrado se recogió en EtOAc (1 l) y se filtró a través de un lecho corto de sílice (1200 ml de sílice) se lavó con EtOAc adicional (2 x 1 l). El filtrado se concentró al vacío para dar el **compuesto 327** en forma de un aceite de color pardo naranja (374 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,39 - 7,22 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

**Etapa 2:**

Se añadieron hidróxido de paladio sobre carbono (20 %, 36 g) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (565 g, 2,59 mol) a una solución del **compuesto 327** (439 g, 2,48 mol) en etanol (3,25 l) y la mezcla se hidrogenó a 50 °C y 344,74 KPa (50 psi) presión H<sub>2</sub> durante 8 horas. El calentamiento se detuvo y la reacción se dejó en hidrógeno durante el fin de semana. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite, se lavó con metanol, y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 328** en forma de un aceite de color pardo que contenía una pequeña cantidad de sólido suspendido (476,5 g). Este material se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-d) 2 rotámeros δ 4,00 y 3,90 (2 x s, 2H), 2,92 y 2,88 (2 x s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,47 y 1,42 (2 x s, 9H).

**Etapa 3:**

Una mezcla de oxalato de dietilo (187 ml, 1,38 mol) y del **compuesto 328** (258 g, 1,38 mol) en MeOH (200 ml) se añadió gota a gota durante 30 min a una solución de NaOMe en MeOH (5,38 M, 257 ml, 1,38 mol) en MeOH (1800 ml). Después, una vez que la adición se completó, la reacción se calentó a 55 °C y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se calentó a 65 °C durante 30 min antes de enfriarse a -7 °C. Una solución de clorhidrato de metilhidrazina en MeOH (preformada mediante la adición gota a gota de HCl conc. [115 ml, 1,38 mol] a una solución enfriada con hielo de metilhidrazina [72,7 ml, 63,6 g, 1,38 mol] en MeOH [100 ml]), después se añadió gota a gota, así que la temperatura se mantuvo por debajo de -5 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Después, la masa semisólida de color pardo se recogió en DCM al 10 % en heptano (500 ml + 250 ml para lavar) se filtró y se combinó con el material de una segunda reacción (207 g de metil(2-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo, 1,10 mol). Los filtrados combinados se aplicaron a la parte superior de una columna ultrarrápida seca (3,7 l de sílice) y la columna se eluyó con heptanos/EtOAc (5-25 %) para dar los

**compuestos 329 y 330** (3:1 ratio). **Compuesto 329**: (302 g, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,65 (s, 1 H), 4,30 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

#### Etapa 4:

5 El **compuesto 330** (7,55 g, 26,6 mmol) se disolvió en MeOH (7 ml), después, se añadió una solución acuosa de amonía (35 %, 70 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión formada se filtró y el sólido aislado de color blanco se secó para dar el **compuesto 331** (3,4 g, rendimiento del 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

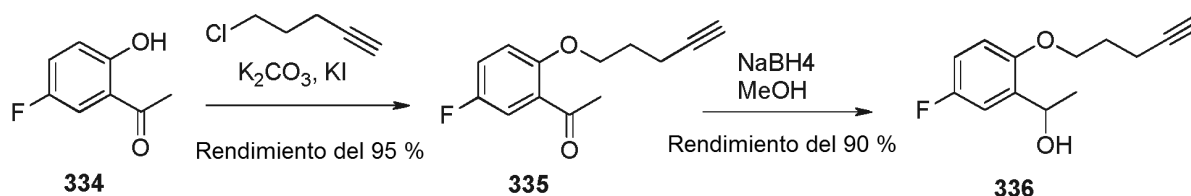
#### Etapa 5:

10 El **compuesto 331** (3,4 g, 13 mmol) se disolvió en piridina (34 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (2,32 ml, 25,4 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos adicionales y después a TA durante 20 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo lentamente agua (200 ml). La temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de 30 °C añadiendo hielo. Al final de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 40 minutos, después se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml), después salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el **compuesto 332** en forma de un aceite de color amarillo (2,71 g, rendimiento del 85 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,84 (s, 1 H), 4,49 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

#### Etapa 6:

20 El **compuesto 332** (2,71 g, 10,8 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HCl (4 M en dioxano, 15 ml, 60 mmol), la solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión obtenida se concentró al vacío hasta que se obtuvo la mitad del volumen inicial. La suspensión se filtró, los sólidos se enjuagaron con DCM (10 ml) y se secaron para dar el **compuesto 333 clorhidrato** en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, rendimiento del 90 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 6,99 (s, 1 H), 4,42 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

#### Preparación de 1-[5-fluoro-2-(pent-4-in-1-iloxi)fenil]etanol (336).



#### Etapa 1:

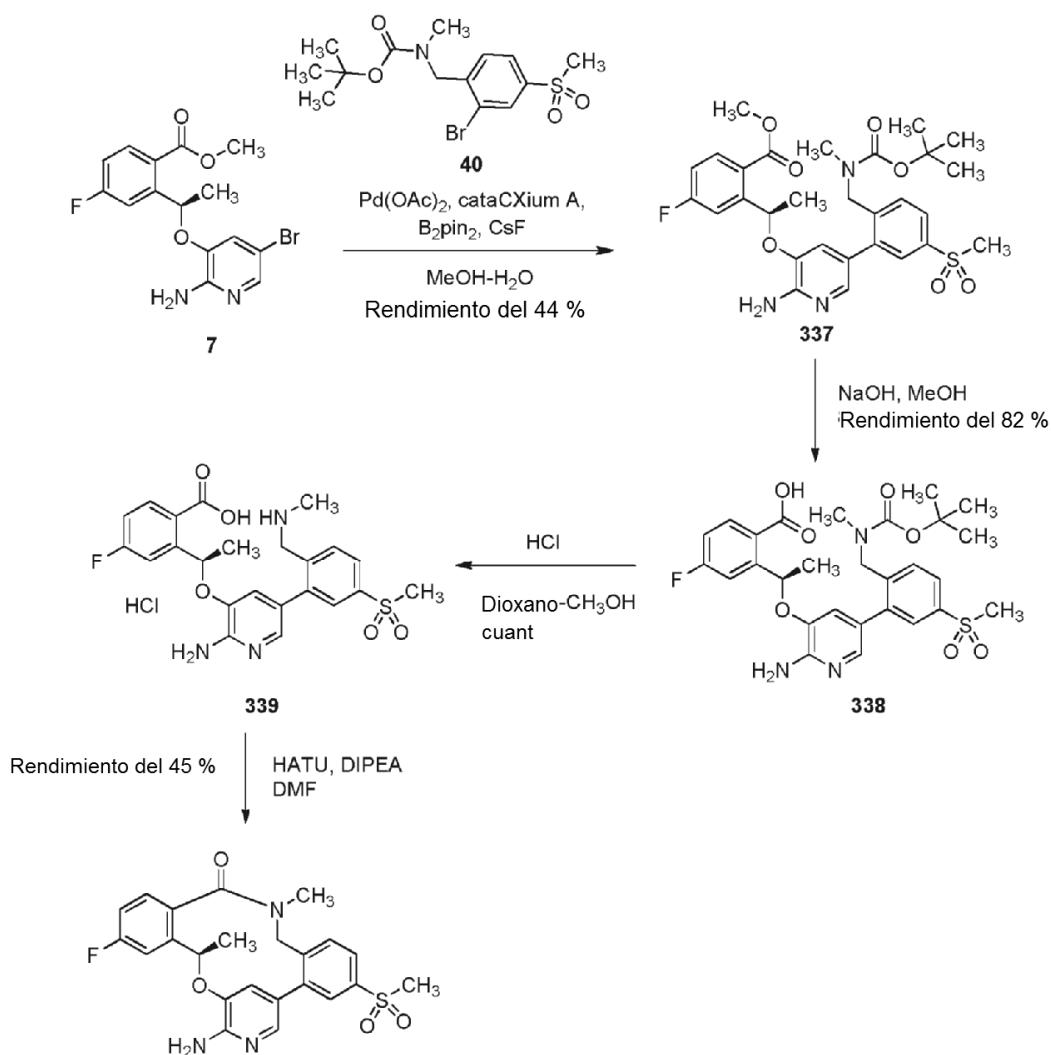
30 Se mezclaron 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanonona **334** (5,0 g, 32,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,96 g, 64,9 mmol) y KI (8,08 g, 48,7 mmol) en DMF (150 ml). Se añadió 5-cloropent-1-ina (5,15 ml, 48,7 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas. La CL-EM mostró la conversión total. La mezcla se enfrió a TA y se añadió EtOAc (1 l), después se lavó con agua (6 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes heptanos/EtOAc del 6:1 al 3:1) para dar el **compuesto 335** en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,82 g, rendimiento del 95 %, pureza del 100 % por CL-EM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,1,4,2 Hz, 1 H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (td, J = 7,1,2,7 Hz, 2H), 2,10 - 1,85 (m, 2H).

#### Etapa 2:

40 El **compuesto 335** (6,62 g, 30,1 mmol) se disolvió en MeOH (120 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1,47 g, 39,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora a TA durante 30 minutos. La TLC mostró la finalización total. Se añadió lentamente agua (300 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes heptanos/EtOAc del 9:1 al 3:1) para dar el **compuesto 336** en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,04 g, rendimiento del 90 %, pureza del 97 % por CL-EM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17 (dd, J = 9,7, 3,1 Hz, 1 H), 7,05 - 6,85 (m, 2H), 5,13 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 4,95 (p, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,12 - 3,91 (m, 2H), 2,81 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 2,34 (td, J = 7,1,2,7 Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

#### Ejemplos

**Preparación de (5R)-8-amino-3-fluoro-5,17-dimetil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,] [1,4,10]oxadiazaciclodecino-18(5H)-ona (Ejemplo 1).**



**Ejemplo 1**

**Etapas 1:**

- 5 Se mezclaron acetato de paladio (II) (70 mg, 0,31 mmol) y cataCXium® A (221 mg, 0,62 mmol) juntos en tolueno (2,5 ml, desgasificado) y la solución resultante se añadió a través de una pipeta a una solución en agitación del **compuesto 7** (1,10 g, 3,1 mmol), bis-pinacolato diboro (1,6 g, 6,2 mmol) y CsF (1,87 g, 12,4 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 24 ml, desgasificado) a 50 °C. Después de 4 - 5 minutos, la reacción se volvió de un color gris parduzco oscuro y se añadió una solución del **compuesto 40** (900 mg, 2,4 mmol) en metanol (5 ml, desgasificado) toda junta.
- 10 Después, la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h, momento en el cual la TLC (EtOAc/ciclohexano 6:4) había mostrado el consumo completo tanto de los bromuros de arilo como de la conversión a una nueva mancha más polar ( $F_r = 0,35$ ). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con 6:4 EtOAc/ciclohexano, y dio el **compuesto 110** en forma de una espuma de color pardo claro (950 mg). TLC:  $F_r = 0,35$  (EtOAc/ciclohexano 6:4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (dd, 1 H,  $J = 9,1,6,1$  Hz), 7,83 - 7,84 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H,  $J = 2,1$  Hz), 7,56 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 - 7,37 (m, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 6,58 - 6,61 (m, 1 H), 6,39 - 6,45 (m, 1 H), 4,98 (s a, 2 H), 4,05 - 4,30 (m, 2 H), 3,84 (s a, 3 H), 3,05 (s a, 3 H), 2,54 - 2,68 (m, 3 H), 1,67 (d, 3 H,  $J = 6,3$  Hz), 1,32 - 1,51 (m, 9 H). CLEM ES m/z 588 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 337** (pureza del 65 %, 1,1 g, asumidos 1,2 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió NaOH (1,2 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con

agua (60 ml) y se lavó con MTBE (60 ml). Después, la capa acuosa se acidificó cuidadosamente con HCl ac. 1 M a aprox. pH 4 (papel de pH). Se añadió cloruro sódico (10 g) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con AcOH al 2 % en EtOAc, dando el **compuesto 338** (550 mg, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color blanquecino. TLC:  $F_r = 0,5$  (AcOH al 2 % en EtOAc). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,98 (dd, 1 H,  $J = 8,2, 5,8$  Hz), 7,88 (dd, 1 H,  $J = 8,0, 1,7$  Hz), 7,62 (s, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H,  $J = 10,1,2,7$  Hz), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 6,90 - 6,83 (m, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 4,00 - 4,33 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,55 - 2,75 (m, 3 H), 1,70 (d, 3 H,  $J = 6,55$  Hz), 1,25 - 1,48 (m, 9 H). CLEM ES  $m/z$  574 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 3:

10 Una solución de HCl en dioxano (4 M, 5,0 ml) se añadió a una solución del **compuesto 338** (550 mg, 0,96 mmol) en dioxano/MeOH (4:1, 15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH (50 ml) y se añadió tolueno (100 ml) y después la mezcla se evaporó a sequedad de nuevo, que dio el **compuesto 339** en forma de un sólido de color blanquecino (500 mg, asumido rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,10 (dd, 1 H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 8,06 (dd, 1 H,  $J = 8,9, 5,9$  Hz), 7,85 (d, 1 H,  $J = 8,0$  Hz), 7,78 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (d, 1 H,  $J = 1,7$  Hz), 7,48 (dd, 1 H,  $J = 9,9, 2,7$  Hz), 7,26 (d, 1 H,  $J = 1,7$  Hz), 7,19 (dt, 1 H,  $J = 8,31, 2,85$  Hz), 6,70 (c, 1 H,  $J = 6,5$  Hz), 4,19 (d, 1 H,  $J = 14,5$  Hz), 4,13 (d, 1 H,  $J = 14,6$  Hz), 3,17 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 1,76 (d, 3 H,  $J = 6,0$  Hz). CLEM ES  $m/z$  474 [M+H]<sup>+</sup>.

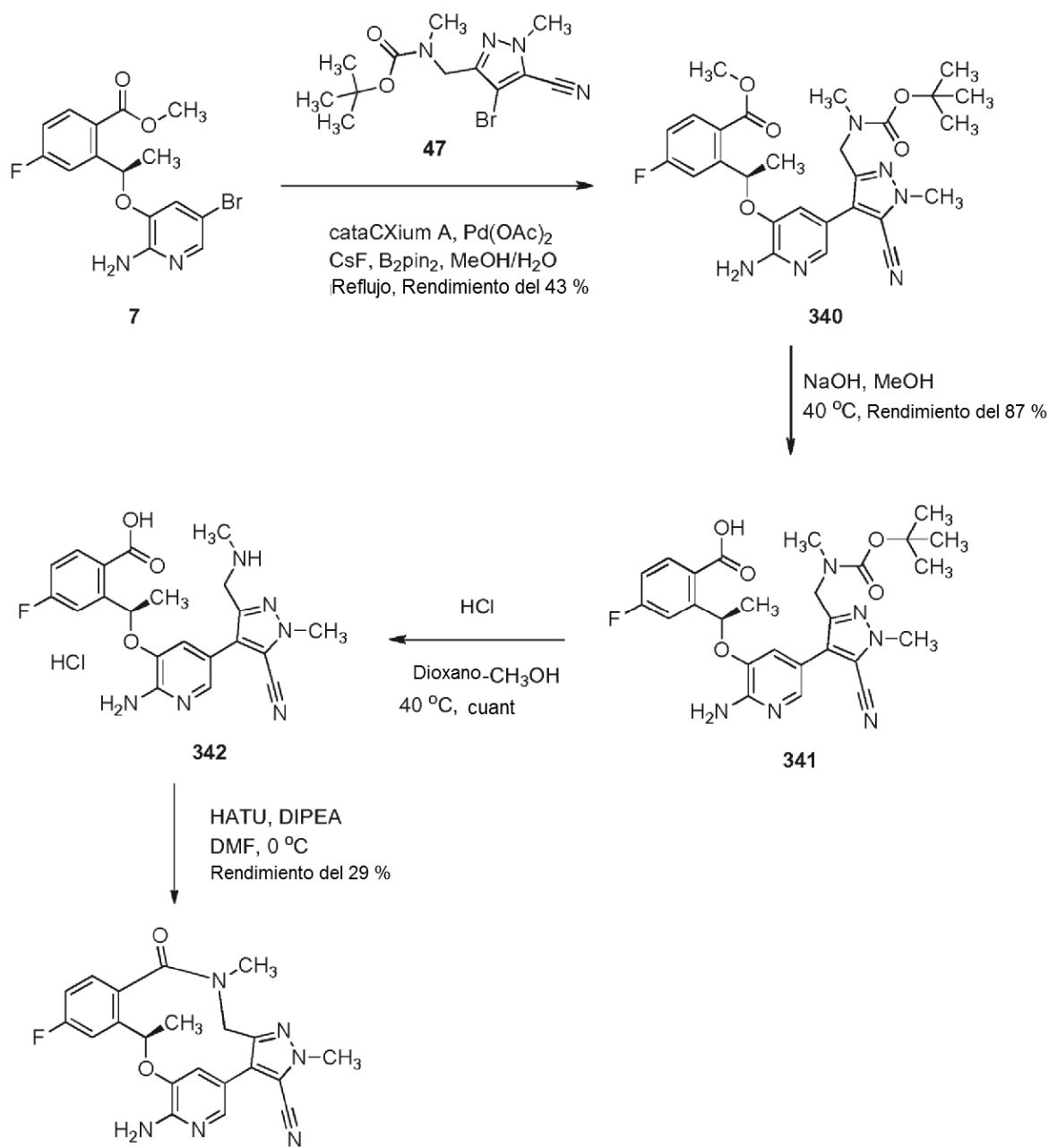
### Etapa 4:

20 Una solución del **compuesto 339** (500 mg, asumidos 0,96 mmol) en forma de la sal HCl y DIPEA (2,0 g, 15,5 mmol) en DMF (6,0 ml) y se añadió gota a gota THF (1,0 ml) a una solución de HATU (510 mg, 1,34 mmol) en DMF (6,0 ml) a 0 °C durante 35 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante un adicional de 60 min. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 100 %, dando un sólido espeso. Los sólidos se disolvieron en acetonitrilo (2,5 ml) y se añadió lentamente MTBE (30 ml) con buena agitación para precipitar el producto. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se filtró, y el **Ejemplo 1** se recogió en forma de un sólido de color crema (200 mg, rendimiento del 45 %). TLC:  $F_r = 0,5$  (EtOAc al 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,84 - 7,92 (m, 3 H), 7,69 (dd, 1 H,  $J = 10,4, 2,8$  Hz), 7,51 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,36 (dd, 1 H,  $J = 8,8, 6,0$  Hz), 7,14 (dt, 1 H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 7,09 (d, 1 H, 2,0 Hz), 6,13 (s, 2H), 5,71 - 5,67 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H,  $J = 13,2$  Hz), 4,22 (d, 1 H,  $J = 13,2$  Hz), 3,29 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 1,69 (d, 3 H,  $J = 6,4$  Hz). CLEM ES  $m/z$  456 [M+H]<sup>+</sup>.

Los cristales del **Ejemplo 1** se cultivaron por difusión de vapor de pentano en una solución de etanol y los datos se recogieron en una corriente de gas nitrógeno a 120(2) K. Véase la Figura 1.

35 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 2).**





## Ejemplo 2

## Etapa 1:

Se mezclaron acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmol) y cataCXium® A (180 mg, 0,5 mmol) juntos en tolueno (1,5 ml, desgasificado) y la solución resultante se añadió a través de una pipeta a una solución en agitación del **compuesto 7** (0,9 g, 2,4 mmol), **compuesto 47** (1,0 g, 3,0 mmol) bis-pinacolato diboro (0,9 g, 3,6 mmol) y CsF (1,9 g, 12,6 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 12 ml, desgasificado) a 60 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. Se añadió una porción adicional de acetato de paladio (II) (26 mg, 0,12 mmol) y cataCXium® A (90 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,5 ml, desgasificado) y la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con 1:1 de EtOAc/ciclohexano, y dio el **compuesto 340** en forma de un aceite de color amarillo (570 mg, rendimiento del 43 %). TLC (F<sub>r</sub> = 0,40, 1: 1 EtOAc/ciclohexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,7 Hz), 7,01 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 4,90 (s a, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,55 - 2,85 (m, 3 H), 1,68 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,24 (s, 9 H). CLEM ES m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

A una solución del **compuesto 340** (pureza del 69 %, 0,95 g, asumidos 1,05 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió una solución de NaOH (1,0 g, 25 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con agua (80 ml), se concentró por 20 ml para retirar MeOH en el rotovapor y se lavó con MTBE (100 ml).  
 5 Después, la capa acuosa se acidificó cuidadosamente con HCl ac. 1 M a aprox. pH 2 (papel de pH). Se añadió cloruro sódico (15 g) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el **compuesto 341** en forma de un sólido de color amarillo pálido (480 mg, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (dd, 1 H, J = 10,4, 2,8 Hz), 7,10 (dt, 1 H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,50 - 6,60 (m, 2 H), 4,05 - 4,30 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,60 - 2,80 (m, 3 H), 1,72 (d, 3 H, J = 6,5 Hz). CLEM ES m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.  
 10

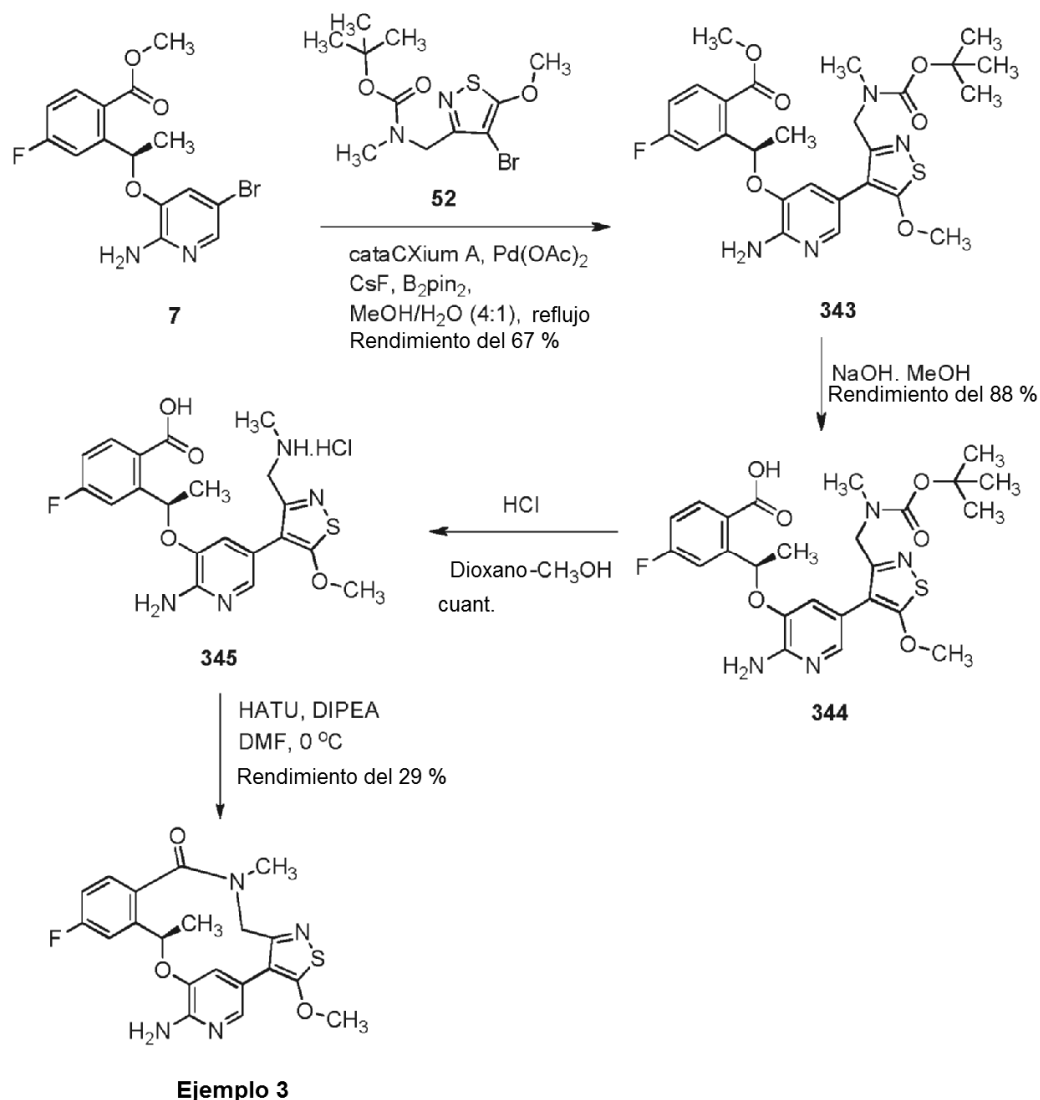
**Etapa 3:**

Una solución de HCl en dioxano (4 M, 6,0 ml) se añadió a una solución del **compuesto 341** (480 mg, 0,91 mmol) en MeOH (6 ml) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH (50 ml) y se añadió acetonitrilo (100 ml) y después, la  
 15 mezclas se evaporó a sequedad de nuevo, para dar el **compuesto 342** en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, rendimiento del 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (dd, 1 H, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,51 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,42 (dd, 1 H, J = 9,8, 2,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,16 (dt, 1 H, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,73 (dd, 1 H, J = 11,9, 6,9 Hz), 4,22 (d, 1 H, J = 14,7 Hz), 4,14 (d, 1 H, J = 14,7 Hz), 4,07 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 1,75 (d, 3 H, J = 5,5 Hz). CLEM ES m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.  
 20

**Etapa 4:**

Una solución del **compuesto 342** (400 mg, asumidos 0,91 mmol) en forma de la sal HCl y DIPEA (1,17 g, 9,1 mmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió gota a gota THF (0,5 ml) a una solución de HATU (482 mg, 1,27 mmol) en DMF (10,0 ml) a 0 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante un  
 25 adicional de 30 min. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 70 %/ciclohexano dando 205 mg de un residuo amarillo pálido (semisólido). Los sólidos se disolvieron en MTBE (7 ml) y se añadió lentamente ciclohexano (20 ml) con buena agitación para precipitar el producto. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se filtró, y el **Ejemplo 2** se recogió en forma de un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento del 29 %). TLC (F<sub>r</sub> = 0,40, EtOAc al 70 % en ciclohexano). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,30 (dd, 1 H, J = 9,6, 2,4 Hz), 7,21 (dd, 1 H, J = 8,4, 5,6 Hz), 6,99 (dt, 1 H, J = 8,0, 2,8 Hz), 6,86 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 5,75 - 5,71 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,45 (d, 1 H, J = 14,4 Hz), 4,35 (d, 1 H, J = 14,4 Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 1,79 (d, 3 H, J = 6,4 Hz). CLEM ES m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>.  
 30

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)isotiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 3).**  
 35

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 343** (1,3 g, rendimiento del 67 %). TLC ( $F_r = 0,30$ , 1:1 de EtOAc/ciclohexano). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (m, 1 H), 7,52 (dd, 1 H,  $J = 10,4, 3,0$  Hz), 7,41 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,20 (m, 1 H), 6,00 - 6,05 (m, 2 H), 4,00 - 4,25 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,70 - 2,78 (m, 3 H), 1,60 (d, 3 H,  $J = 6,7$  Hz), 1,08 - 1,38 (m, 9 H). CLEM ES  $m/z$  547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 344** (600 mg, rendimiento del 88 %). TLC:  $F_r = 0,25$  (EtOAc + 1 % AcOH). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 - 8,10 (m, 3 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,95 - 7,10 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 4,10 - 4,40 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,50 - 2,75 (m, 3 H), 1,65 (d, 3 H), 1,08 - 1,30 (m, 9 H). CLEM ES  $m/z$  533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 3:**

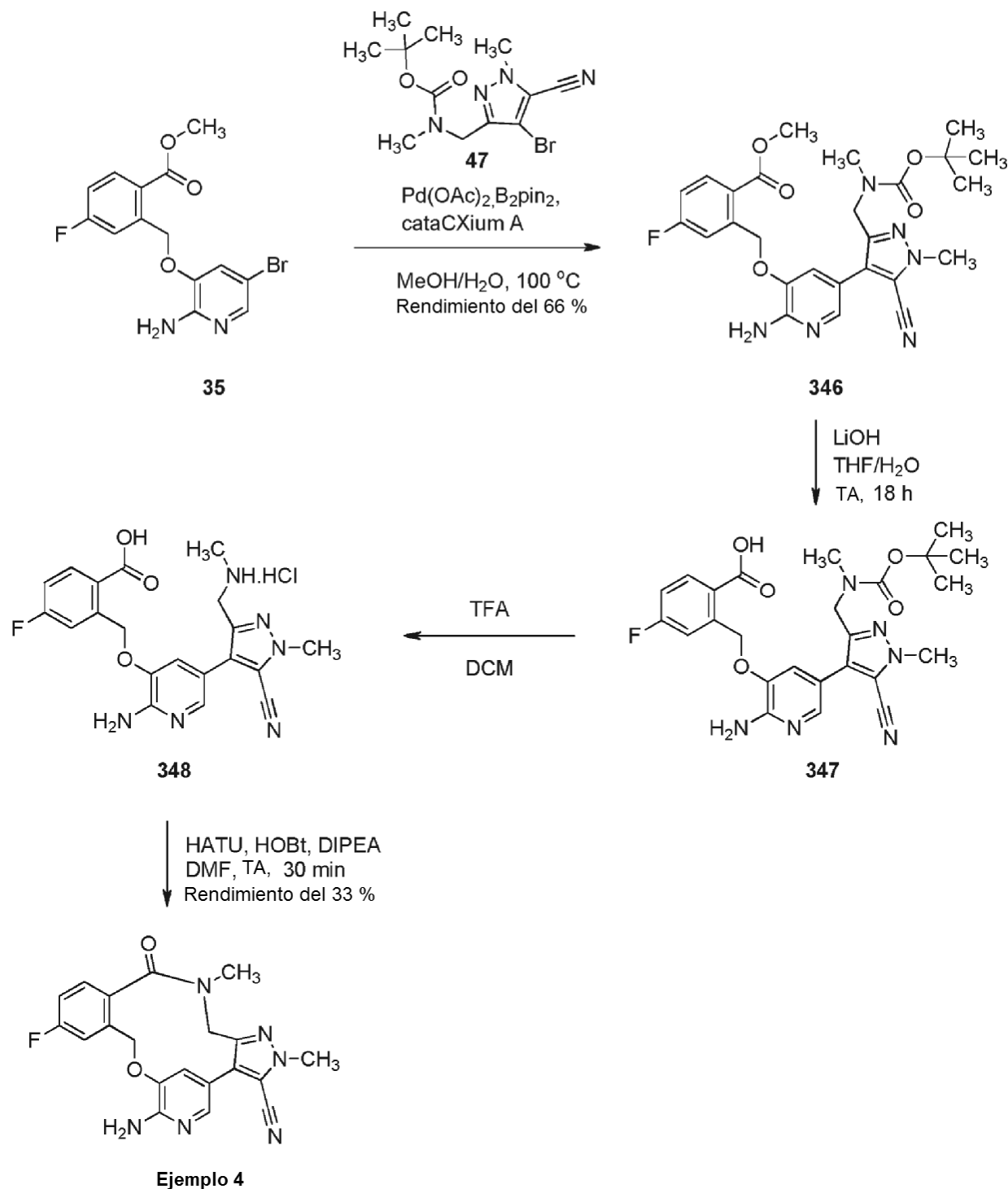
El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 345** (540 mg, rendimiento cuantitativo). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,29 (s, 2 H), 8,10 - 8,30 (m, 2 H), 8,03 (dd, 1 H,  $J = 9,4, 6,8$  Hz), 7,65 (m, 1 H), 7,56 (dd, 1 H,  $J = 11,1,2,6$  Hz), 7,28 (dt, 1 H,  $J = 7,9, 2,8$  Hz), 7,10 (s, 1 H), 6,52 (c, 1 H,  $J = 6,7$  Hz), 4,00 - 4,20 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,54 - 2,57 (m, 3 H), 1,66 (d, 3 H,  $J = 6,1$  Hz). CLEM ES  $m/z$  433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar **Ejemplo 3** (130 mg, rendimiento del

29 %). TLC ( $F_r = 0,40$ , 100 % EtOAc). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,63 (dd, 1 H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 7,50 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,42 (dd, 1 H,  $J = 8,4, 5,6$  Hz), 7,13 (dt, 1 H,  $J = 8,4, 2,8$  Hz), 6,82 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 5,96 (s, 2 H), 5,66 - 5,62 (m, 1 H), 4,31 (d, 1 H,  $J = 13,5$  Hz), 4,18 (d, 1 H,  $J = 13,5$  Hz), 4,05 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,67 (d, 3 H,  $J = 6,4$  Hz). CLEM ES  $m/z$  415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 4).**



**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 346** (232 mg, rendimiento del 54 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 - 8,12 (m, 2 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,07

(td, 1 H), 5,56 (s a, 2 H), 5,07 (s a, 0,2 H), 4,94 (s a, 1,8 H), 4,50 (s a, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 2,71 (s a, 3 H), 1,35 (s a, 9 H). CLEM ES  $m/z$  525  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2:

5 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 347**, en el que LiOH se usó en lugar de NaOH (210 mg, rendimiento cuantitativo). CLEM ES  $m/z$  511  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 3:

10 El **compuesto 347** (210 mg, -0,44 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadió TFA (0,12 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. TFA (0,06 ml, 0,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La CLEM mostró el consumo del **compuesto 347**. La reacción se concentró al vacío y se añadieron éter dietílico (3 ml) y MTBE (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y se decantó. Los licores madre se retiraron y los sólidos de color blanco obtenidos se secaron al vacío para dar el **compuesto 348** (216 mg, rendimiento cuantitativo). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,23 - 8,13 (m, 1 H), 7,66 (s a, 1 H), 7,58 - 7,49 (m, 2 H), 7,26 - 7,18 (m, 1 H), 5,80 - 5,77 (m, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H). CLEM ES  $m/z$  411  $[M+H]^+$ .

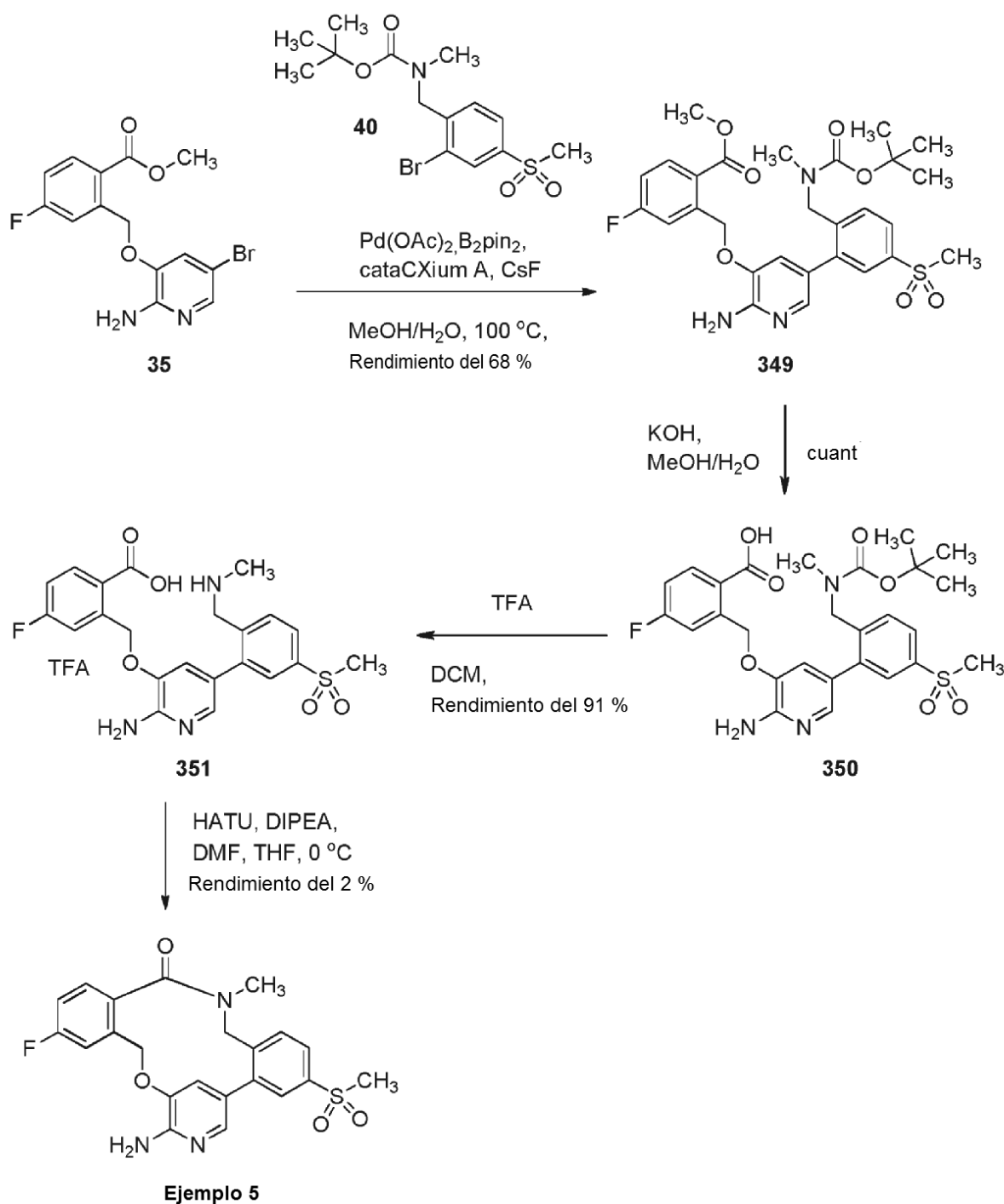
#### Etapa 4:

15 Se disolvieron HATU (380 mg, 0,99 mmol) y HOBt (20 mg, cat.) en DMF (10 ml). Una solución del **compuesto 348** (210 mg, -0,33 mmol) y DIPEA (0,42 ml, 2,31 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota durante 25 min. Al final de la adición, la CLEM mostró el consumo del SM. Se añadió salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con ciclohexano y acetato de etilo (1:1 a 0:1), dio el **Ejemplo 4** (45 mg, rendimiento del 35 % durante 3 etapas). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,34 (dd, 1 H,  $J = 9,2, 2,4$  Hz), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,02 (td, 1 H,  $J = 8,4, 2,8$  Hz), 6,84 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 5,49 (dd, 1 H,  $J = 13,6, 1,6$  Hz), 5,23 (d, 1 H,  $J = 13,6$  Hz), 4,88 (s a, 2 H), 4,48 (d, 1 H,  $J = 14,4$  Hz), 4,38 (d, 1 H,  $J = 14,4$  Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H). CLEM ES  $m/z$  393  $[M+H]^+$ . La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una Chiralpak OD-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en  $CO_2$  se mantuvo a 35 °C a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/minutos dio  $Tr_{(Pico\ 1)} = 4,3$  minutos ( $[\alpha]_D^{20} = -121,4^\circ$  (C=0,23, MeOH) y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 5,4$  minutos ( $[\alpha]_D^{20} = 103,3^\circ$  (C=0,23, MeOH).

20 **Ejemplo 4a** (Pico atropisómero 1): ee del 91,6 %. RMN  $^1H$  (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,63 (3 H, m), 7,17 - 7,27 (1 H, m), 6,77 (1 H, s), 6,20 (2 H, s a), 5,29 (1 H, d,  $J = 14,3$  Hz), 5,24 (1 H, d,  $J = 13,2$  Hz), 4,46 (1 H, d,  $J = 14,2$  Hz), 4,23 (1 H, d,  $J = 15,3$  Hz), 4,02 (3 H, s), 2,97 (3 H, s).

30 **Ejemplo 4b** (Pico atropisómero 2): ee del 89,6 %. RMN  $^1H$  (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,62 (3 H, m), 7,18 - 7,27 (1 H, m), 6,77 (1 H, s), 6,20 (2 H, s a), 5,30 (1 H, d,  $J = 14,3$  Hz), 5,24 (1 H, d,  $J = 13,2$  Hz), 4,46 (1 H, d,  $J = 14,2$  Hz), 4,23 (1 H, d,  $J = 14,2$  Hz), 4,02 (3 H, s), 2,97 (3 H, s).

**Preparación de 8-amino-3-fluoro-17-metil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,h][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-ona (Ejemplo 5).**

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 349** (312 mg, rendimiento del 68 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (dd, 1 H,  $J = 8,4, 5,8$  Hz), 7,89 (dd, 1 H,  $J = 8,0, 1,6$  Hz), 7,77 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,63 (s a, 1 H), 7,43 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz), 7,39 (d a, 1 H,  $J = 10,0$  Hz), 7,08 (dt, 1 H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 6,86 - 6,89 (m, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,92 (s a, 2 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,68 - 2,76 (m, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 9 H). CLEM ES m/z 574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 350** en el que KOH se usó en lugar de NaOH (200 mg, rendimiento del 67 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,05 (dd, 1 H,  $J = 8,8, 6,0$  Hz), 7,98 (dd, 1 H,  $J = 7,6, 2,0$  Hz), 7,78 (d, 1 H,  $J = 2,0$  Hz), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,29 (dt, 1 H,  $J = 2,8, 8,4$  Hz), 5,65 (s, 2 H), 5,39 - 4,41 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,66 (s a, 3 H), 1,25 - 1,36 (m, 9 H). CLEM ES

$m/z$  560  $[M+H]^+$ .

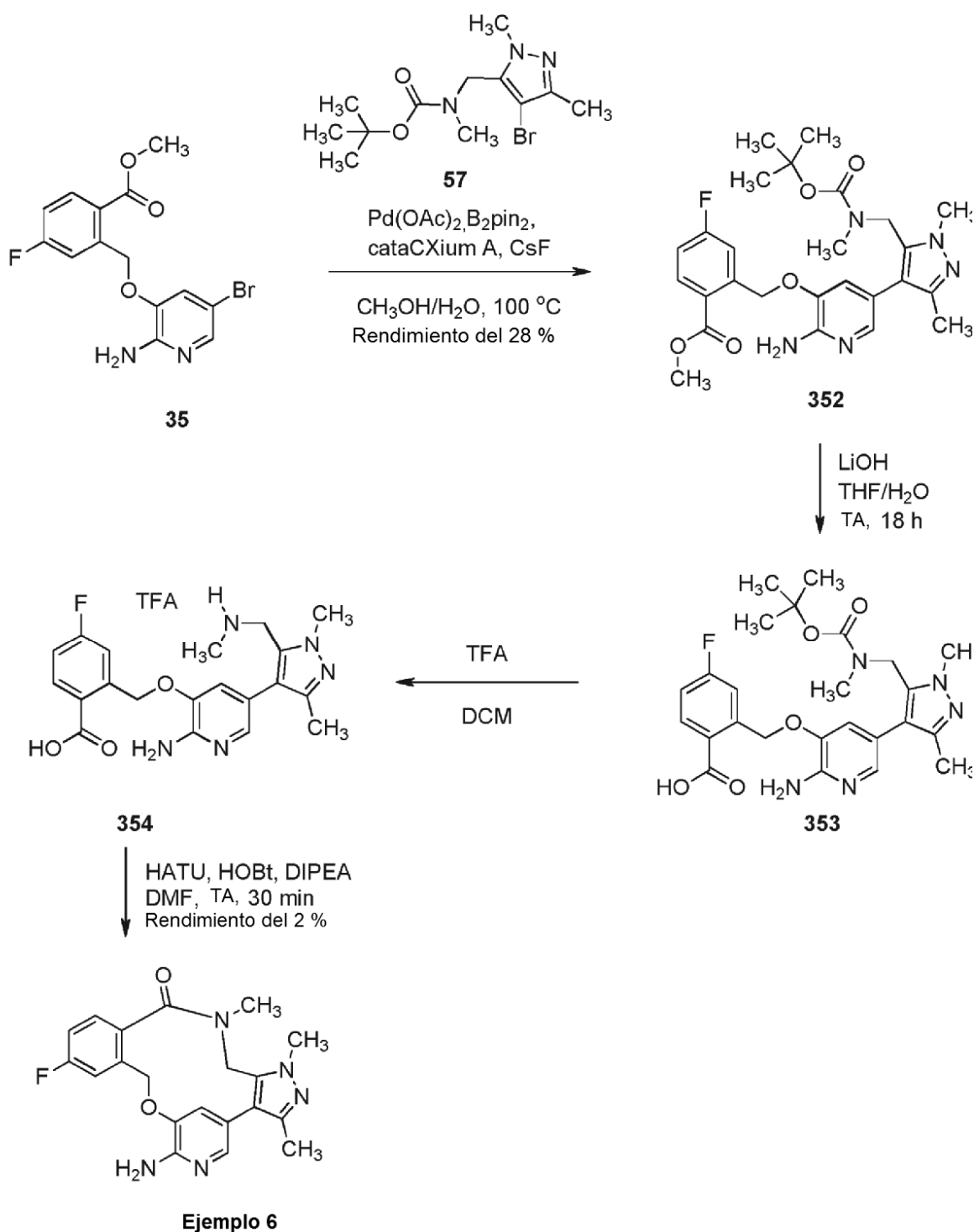
#### Etapa 3:

5 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 4** se usó para preparar el **compuesto 351** (170 mg, rendimiento del 91 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,31 - 9,32 (m, 2 H), 8,02 - 8,09 (m, 3 H), 7,88 (d, 1 H,  $J$  = 2,0 Hz), 7,70 - 7,73 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,30 - 7,33 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,13 - 4,15 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H). CLEM ES  $m/z$  460  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 4:

10 Una solución del **compuesto 351** (527 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (2,24 ml, 15,9 mmol) en DMF (9 ml) y THF (1 ml) a -10 °C se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución en agitación de HATU (566 mg, 1,5 mmol) en DMF (9 ml) se enfrió en un baño de hielo/NaCl/MeOH. La CLEM mostró el consumo completo del **compuesto 351**. Se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml) y la mezcla se saturó mediante la adición de NaCl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc/heptano (8:2 a 1:0 después EtOAc/MeOH 9:1) para dar una fracción que contenía el **Ejemplo 5**  
15 (110 mg, -pureza del 70 % pero contaminado con DMF) y una fracción más polar (componente principal de la mezcla en bruto, 83 mg, sólido de color blanco,  $[M+H]^+$  883) que probablemente será el dímero ciclado. La primera fracción también se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa para dar el **Ejemplo 5** en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 2). RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,01 (d, 1 H,  $J$  = 2,0 Hz), 7,92 (dd, 1 H,  $J$  = 8,0, 2,0 Hz), 7,65 (d, 1 H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,59 (d, 1 H,  $J$  = 2,0 Hz), 7,33 (dd, 1 H,  $J$  = 9,2, 2,8 Hz), 7,21 (dd, 1 H,  $J$  = 8,6, 5,4 Hz), 7,11 (d, 1 H,  $J$  = 1,6 Hz), 7,00 (dt, 1 H,  $J$  = 8,4, 2,4 Hz), 5,59 (dd, 1 H,  $J$  = 13,6, 2,0 Hz), 5,22 (d, 1 H,  $J$  = 13,6 Hz), 4,84 (s a, 2 H), 4,63 (d, 1 H,  $J$  = 13,2 Hz), 4,28 (d, 1 H,  $J$  = 13,2 Hz), 3,12 (s, 3 H), 3,11 (s, 3 H).  
20

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-1,3,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-ona (Ejemplo 6).**

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 352** (350 mg, rendimiento del 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (dd, 1 H, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,55 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H, J = 10,0, 2,8 Hz), 7,06 (td, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,74 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 5,54 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H). CLEM ES m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 353**, en el que LiOH se usó en lugar de NaOH (310 mg, rendimiento del 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,36



(s, 1 H), 7,24 (dd, 1 H,  $J = 10,0, 2,4$  Hz), 6,99 (td, 1 H,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 6,87 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,04 - 2,00 (m, 3 H), 1,42 (s, 9 H). CLEM ES  $m/z$  500  $[M+H]^+$ .

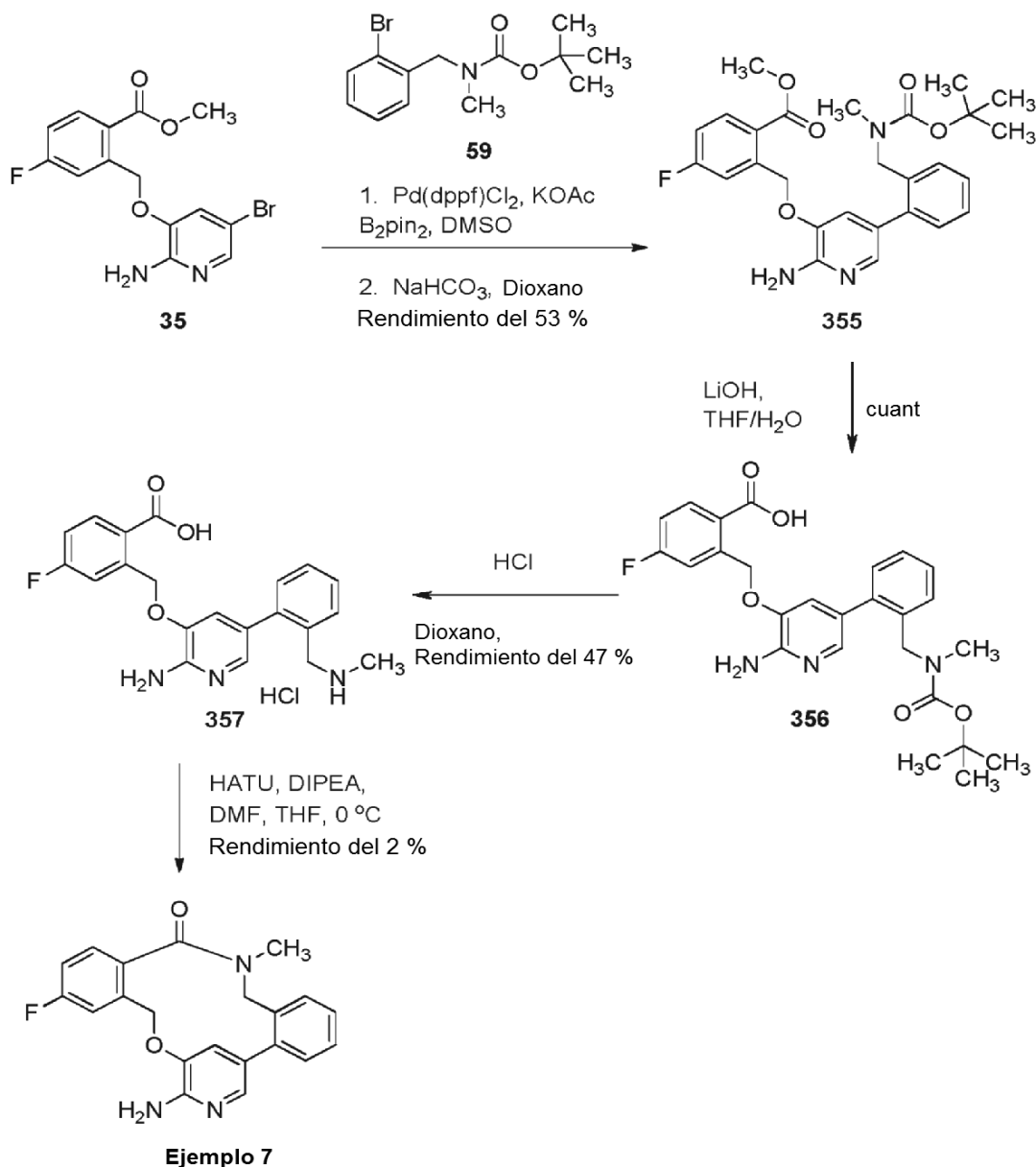
### Etapa 3:

5 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 4** se usó para preparar el **compuesto 354** (408 mg, rendimiento cuantitativo). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (s a, 2 H), 8,06 (dd, 1 H,  $J = 8,4, 6,0$  Hz), 7,67 (dd, 1 H,  $J = 10,0, 2,4$  Hz), 7,57 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 4,20 (s a, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,44 (s a, 3 H), 2,05 (s, 3 H). CLEM ES  $m/z$  400  $[M+H]^+$ .

### Etapa 4:

10 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 4** realizado a 0 °C, se usó para preparar el **Ejemplo 6** compuesto (130 mg, rendimiento del 29 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (dd, 1 H,  $J = 9,6, 2,4$  Hz), 7,44 - 7,38 (m, 2 H), 7,22 (td, 1 H,  $J = 8,4, 2,8$  Hz), 6,73 (d, 1 H,  $J = 1,6$  Hz), 5,82 (s a, 2 H), 5,30 (d, 1 H,  $J = 13,6$  Hz), 5,17 (d, 1 H,  $J = 13,6$  Hz), 4,65 (d, 1 H,  $J = 15,2$  Hz), 4,20 (d, 1 H,  $J = 15,2$  Hz), 3,89 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,54 (s, 1 H), 2,22 (s, 3 H). CLEM ES  $m/z$  382  $[M+H]^+$ .

15 **Preparación de 8-amino-3-fluoro-17-metil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[*g,l*]-[1,4,10]oxadiazacictotradecin-18(5H)-ona (Ejemplo 7).**



**Etapas 1:**

A una solución desgasificada del **compuesto 35** (350 mg, 0,99 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (289 mg, 1,3 mmol) y KOAc (339 mg, 3,4 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 1 h. El análisis CLEM indicó que se formó el intermedio de ácido borónico.

5 Después de enfriar a TA, se añadieron el **compuesto 59** (311 mg, 1,03 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (solución 1 M, 3,0 ml, 3,0 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó, seguido de la adición de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas y se concentró al vacío, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (150 ml) y después se repartieron. El acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentraron al vacío.

10 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con MeOH al 1 % y heptano al 10 % en DCM, dio el **compuesto 355** en forma de un sólido de color amarillo (260 mg, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (dd, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 5 H), 7,05 (ddd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,80 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,63 (d a, 3 H), 1,42 (d a, 9 H). CLEM ES m/z 440 [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

15 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 356**, en el que LiOH se usó en lugar de NaOH (123 mg, rendimiento cuantitativo). CLEM ES m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>.

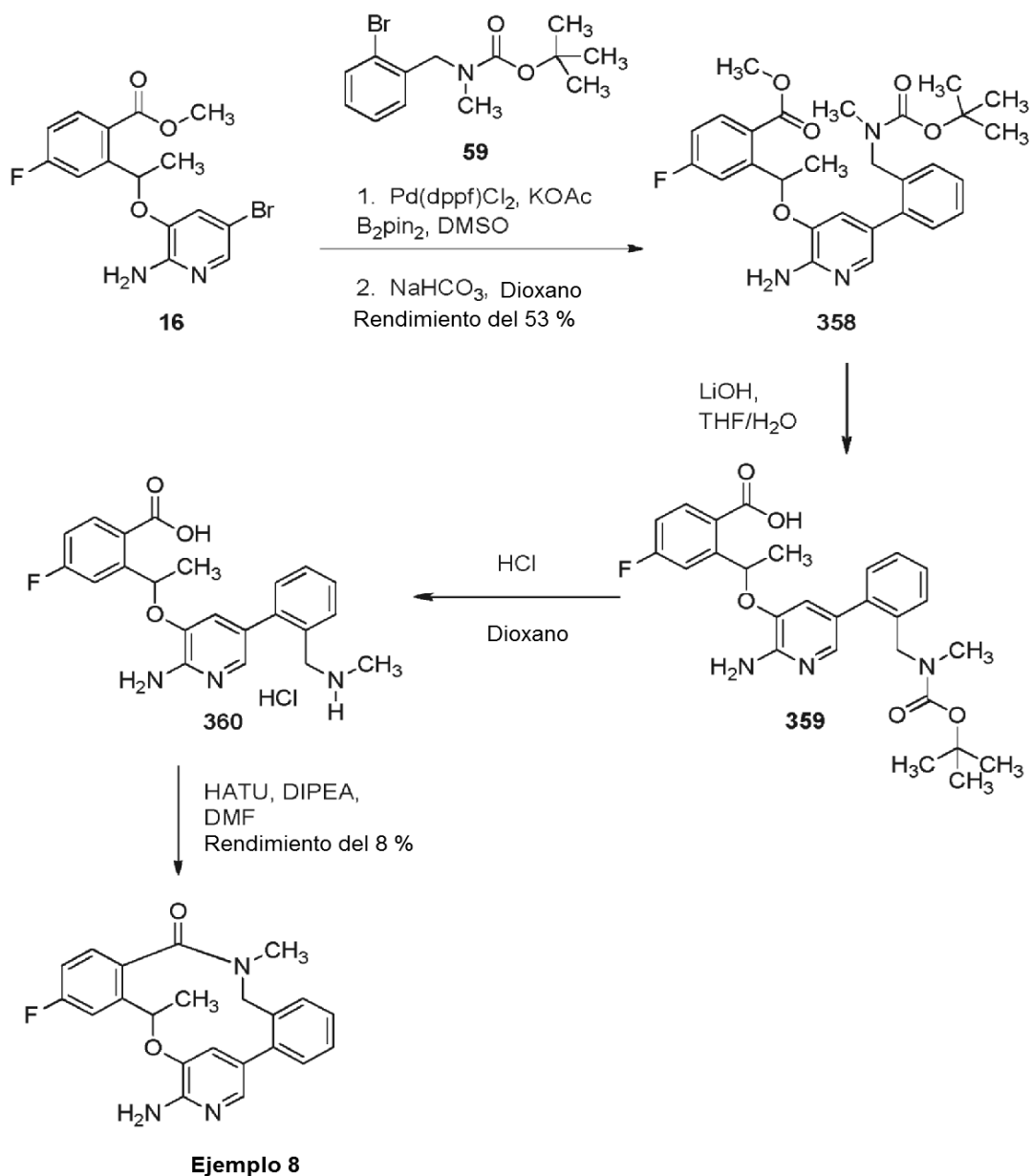
**Etapas 3:**

20 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 357** (36 mg, rendimiento del 47 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70 (dd, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,02 (ddd, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H). CLEM ES m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 4:**

25 A una suspensión del **compuesto 357** (36 mg, 0,09 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (84 µl, 0,48 mmol) seguido de HATU (72 mg, 0,19 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM indicó que se formó una mezcla del producto deseado y un dímero (proporción 2:1). Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa (gradiente agua/MeCN, 30 min de ejecución), para producir el **Ejemplo 7** en forma de un sólido de color pardo (14 mg, rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 5 H), 7,15 (d, 1 H), 7,10 (ddd, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 3,10 (s, 3 H). CLEM ES m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Preparación de 8-amino-3-fluoro-5,17-dimetil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,l]-[1,4,10]-oxadiazaciclo-tetradecin-18(5H)-ona (Ejemplo 8).**

**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 7** se usó para preparar el **compuesto 358** (820 mg, rendimiento del 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (dd, 1 H), 7,54 (s a, 1 H), 7,34 - 7,18 (m, 4 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 6,62 - 6,49 (m, 1 H), 6,44 - 6,32 (m, 1 H), 4,86 (s a, 2 H), 4,11 - 4,02 (m, 2 H), 3,86 (s a, 3 H), 2,60 - 2,45 (m, 3 H), 1,67 (d, 3 H), 1,55 - 1,31 (m, 9 H). CLEM ES *m/z* 510 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 359**, en el que LiOH se usó en lugar de NaOH (629 mg, rendimiento cuantitativo). CLEM ES *m/z* 496 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:**

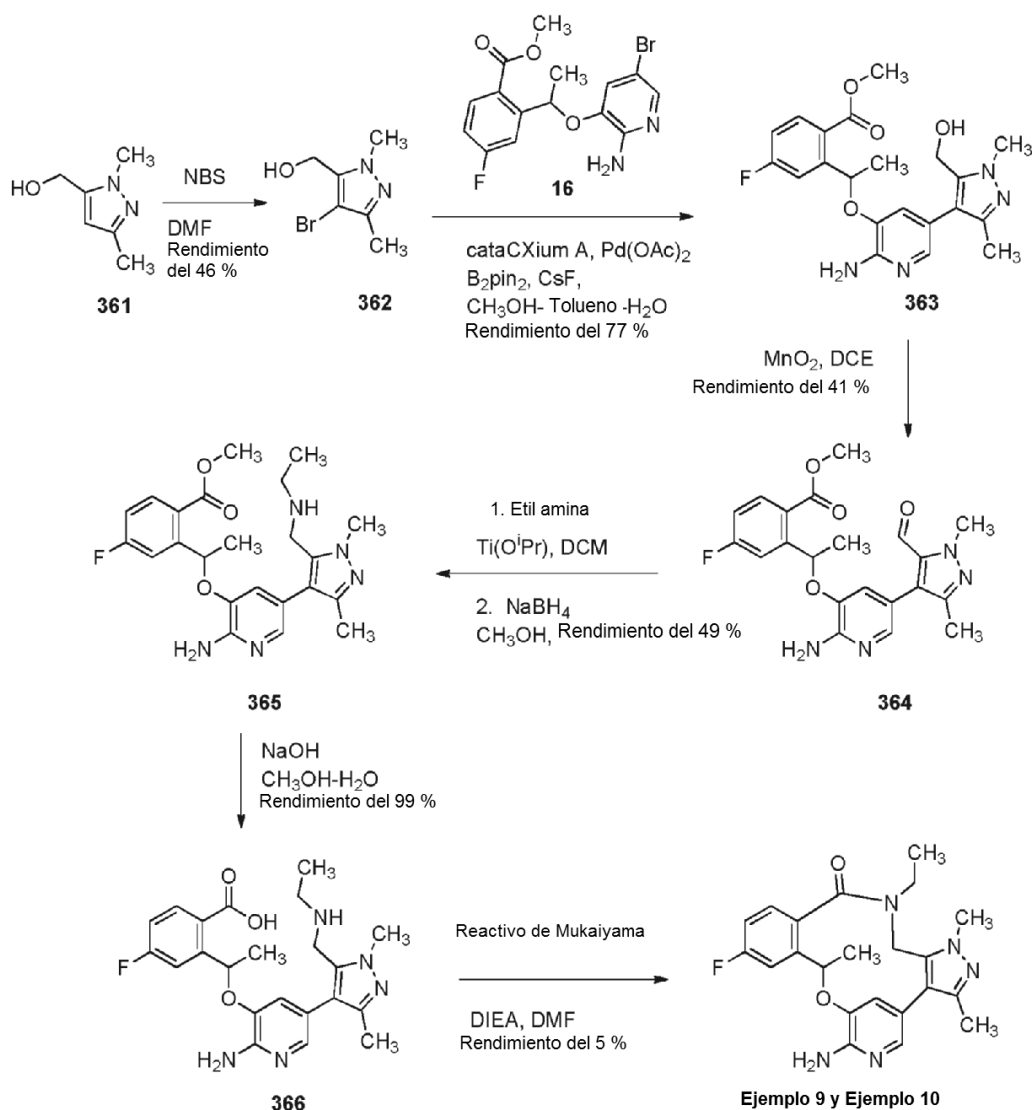
El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 1** se usó para preparar el **compuesto 360** (810 mg, rendimiento cuantitativo). CLEM ES *m/z* 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 7** se usó para preparar el **Ejemplo 8** (49 mg, rendimiento del 8). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,48 - 7,32 (m, 4 H), 7,28 (dd, 1 H, *J* = 10,0, 2,8 Hz),

7,17 - 7,13 (m, 2 H), 6,94 (td, 1 H,  $J = 8,0, 2,4$  Hz), 5,83 (cd, 1 H,  $J = 6,0, 2,0$  Hz), 4,75 (s a, 2 H), 4,50 (d, 1 H,  $J = 13,2$  Hz), 4,16 (d, 1 H,  $J = 13,6$  Hz), 3,12 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H,  $J = 6,4$  Hz). CLEM ES  $m/z$  378  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 7-amino-16-etil-1,2-fluoro-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictotradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 9 y Ejemplo 10).**



5

### Etapa 1:

A una solución del **compuesto 361** (1,0 g, 7,9 mmol) en DMF (53 ml) se le añadió NBS (1,4 g, 7,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró. Al sólido se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 N (10 ml) y la mezcla se concentró para retirar agua. El sólido se suspendió en DCM/MeOH y se filtró. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/ $\text{NH}_3$  7 N en MeOH (0-10 %) para dar el **compuesto 362** (749 mg, rendimiento del 46 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,31 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,43 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).

### Etapa 2:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla del **compuesto 16** (500 mg, 1,35 mmol), **compuesto 362** (555 mg, 2,03 mmol), pinacol éster diboro (1,38 g, 5,42 mmol) y fluoruro de cesio (1,03 g, 6,77 mmol) en MeOH (9,0 ml) y agua (0,90 ml) se calentó a 60 °C y se burbujeó con nitrógeno. Se añadieron una solución de  $\text{Pd(OAc)}_2$  (30 mg, 0,14 mmol) y di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (100 mg, 0,72 mmol) en tolueno (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de ~6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre

gel de sílice, que eluyó con DCM/ MeOH (0-9 %) y dio **compuesto 363** en forma de una goma amarilla (433 mg, rendimiento del 77 %). CLEM ES  $m/z$  415  $[M+H]^+$ .

### Etapa 3:

5 A una solución del **compuesto 363** (560 mg, 1,35 mmol) en DCE (13,5 ml) se añadió  $MnO_2$  (1,2 g, 10,0 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el licor madre se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con heptanos/EtOAc (0-75 %) y dio **compuesto 364** (226 mg, rendimiento del 41 % durante 2 etapas). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (s, 1 H), 7,94 (dd,  $J = 5,9, 8,7$  Hz, 1 H), 7,55 (dd,  $J = 2,6, 10,4$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,26 (dt,  $J = 2,8, 8,4$  Hz, 1 H), 6,71 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 6,25 (c,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 1,62 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

### Etapa 4:

15 Una solución del **compuesto 364** (226 mg, 0,548 mmol) en DCM (5,5 ml) se le añadió etil amina (2 M en THF, 548  $\mu$ l, 1,10 mmol) seguido de  $Ti(O^iPr)_4$  (642  $\mu$ l, 2,19 mmol). Después de 1 hora, se añadieron MeOH (2,0 ml) y  $NaBH_4$  (104 mg, 2,74 mmol) (desprendimiento de gas). La reacción se interrumpió con agua y se formaron sólidos de color blanco. La mezcla se filtró a través de celite y el licor madre se diluyó con EtOAc, se lavó con  $NH_4Cl$  saturado y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con heptanos/EtOAc (0-100 %) seguido de MeOH/DCM (0-10 %) y dio **compuesto 365** (119 mg, rendimiento del 49 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,96 (dd,  $J = 6,0, 8,8$  Hz, 1 H), 7,52 (dd,  $J = 2,5, 10,3$  Hz, 1 H), 7,42 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,25 (dt,  $J = 2,8, 8,4$  Hz, 1 H), 6,58 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 6,22 (c,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,48 - 3,35 (m, 2 H), 2,32 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 1,83 (s, 3 H), 1,79 (s a, 1 H), 1,61 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H), 0,88 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

### Etapa 5:

25 A una solución del **compuesto 365** (115 mg, 0,26 mmol) en MeOH (520  $\mu$ l) se le añadió NaOH al 15 % (68  $\mu$ l, 0,26 mmol). La reacción se calentó a 50 °C. Una vez completado mediante CLEM, la reacción se concentró para proporcionar la al sódica del **compuesto 366** (116 mg, rendimiento del 99 %).

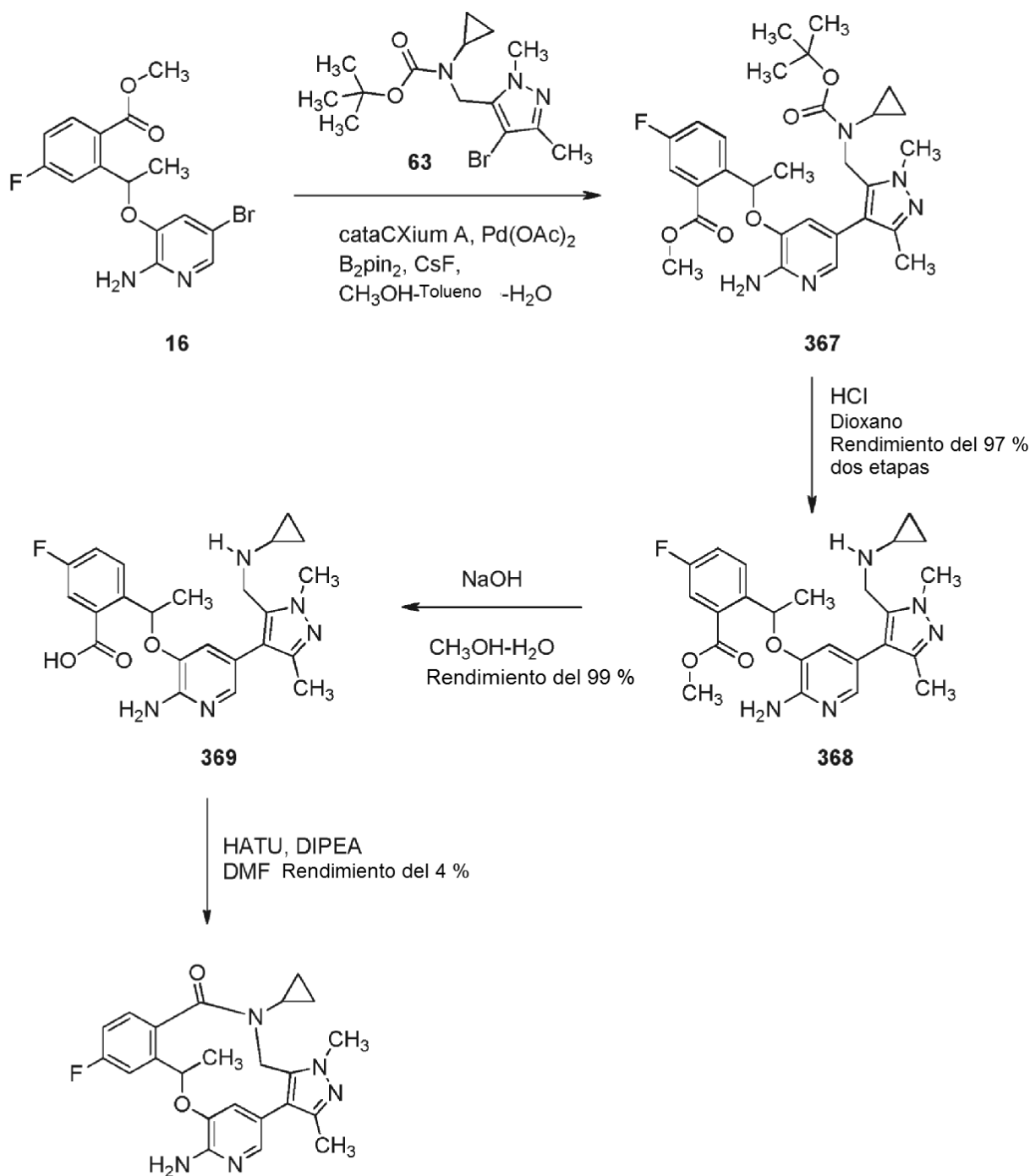
### Etapa 6:

30 A una solución de la sal sódica del **compuesto 366** (90 mg, 0,20 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió DIEA (70  $\mu$ l, 0,40 mmol) seguido de yoduro de 2-cloro-1-metil piridinio (57 mg, 0,22 mmol). Después de 30 min la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/MeOH (0-10 %) seguido de separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk-01 (S,S) (columna 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % MeOH en  $CO_2$  manteniéndose a 25 °C a 14000 KPa (140 bar). Un caudal de 5 ml/min dio  $Tr_{(Pico\ 1)} = 1,28$  minutos y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 1,78$  minutos.

35 **Ejemplo 9** (Pico 1): 3,7 mg, >ee del 98 %, 4,5 % de rendimiento. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 2,5, 10,4$  Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (dd,  $J = 5,6, 8,4$  Hz, 1 H), 7,16 (dt,  $J = 2,5, 8,4$  Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,60 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,68 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 4,07 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,37 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,66 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,02 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

40 **Ejemplo 10** (Pico 2): 4,0 mg, ee del 90 %, 4,9 % de rendimiento. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 2,5, 10,2$  Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (dd,  $J = 5,6, 8,4$  Hz, 1 H), 7,16 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 6,83 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,60 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 4,68 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 4,07 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,66 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3 H), 1,02 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

**Síntesis de 7-amino-16-ciclopropil-1,2-fluoro-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11] benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 11 y Ejemplo 12).**



## Ejemplo 11 y Ejemplo 12

## Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 9** y el **10** se usó para preparar el **compuesto 367** (191 mg).  
 5 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,89 (dd,  $J = 5,8, 8,8$  Hz, 1 H), 7,49 (dd,  $J = 2,4, 10,4$  Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,20 (dt,  $J = 2,4, 8,5$  Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,22 (c,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 4,34 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 4,07 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H), 1,69 (s, 1 H), 1,61 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 0,09 - 0,15 (m, 4 H). CLEM ES  $m/z$  554  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 2:

A una solución del **compuesto 367** (191 mg) en DCM (1,7 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 1,7 ml). Se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 x) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. Se purificó por

10

5 cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (50-100 %), después DCM/MeOH (0-10 %) para proporcionar el **compuesto 368** (104 mg, rendimiento del 67 % durante 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,95 (dd, *J* = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,24 (dt, *J* = 2,8, 8,3 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,22 (c, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,40 (s a, 1 H), 1,82 (s, 4 H), 1,60 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,24 - 0,15 (m, 2 H), 0,11 0,04 (m, 2 H). CLEM ES *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 9** y el **10** se usó para preparar el **compuesto 369** (105 mg de la sal sódica).

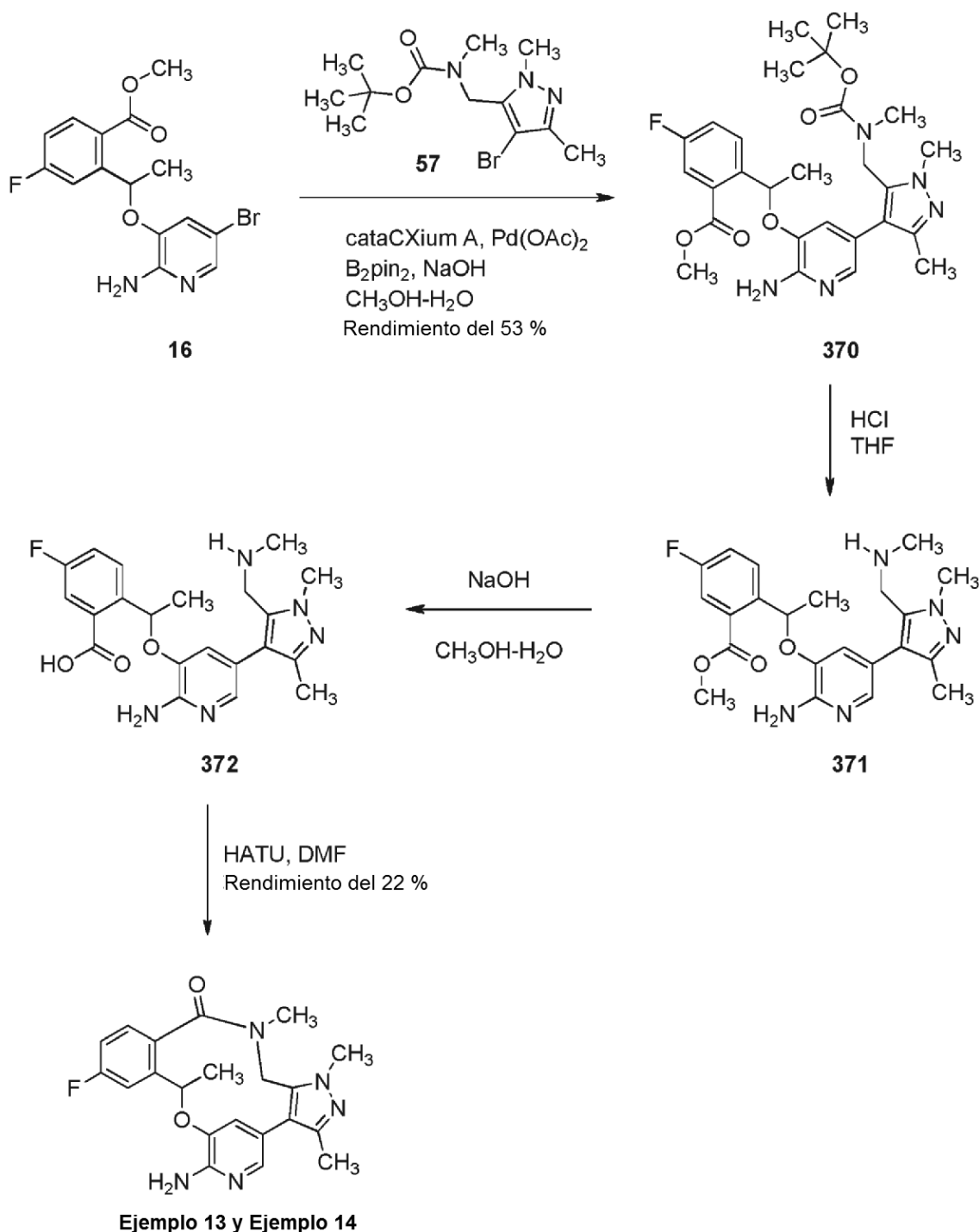
**Etapa 4:**

10 El procedimiento descrito en la etapa 6 para el **Ejemplo 9** y el **10** se usó para preparar los **Ejemplos 11** y **12**. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk-01 (S,S) 4,6 mm x 100 mm (tamaño de partícula de 5 micrómetros) que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 35 °C a 12000 KPa (120 bar). El caudal de 5 ml/min dio Tr (Pico 1) = 1,69 minutos y Tr (Pico 2) = 2,73 minutos.

15 **Ejemplo 11** (Pico 2): 1,8 mg; ee del 85 %, rendimiento del 2 %. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,57 (dd, *J* = 2,5, 10,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,13 (dt, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,80 - 5,75 (m, 2 H), 5,70 - 5,64 (m, 1 H), 4,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 - 2,39 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,10 (s a, 1 H), 0,97 - 0,91 (m, 1 H), 0,86 - 0,77 (m, 2 H). CLEM ES *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 12** (Pico 1): 2,2 mg; ee del 85 %, rendimiento del 2 %. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,57 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,13 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 5,70 - 5,64 (m, 1 H), 4,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 - 2,39 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,65 (d, *J* = 5,8 Hz, 3 H), 1,13 - 1,06 (m, 1 H), 0,98 - 0,90 (m, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 0,82 (s a, 2 H). CLEM ES *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 13 y Ejemplo 14).**

**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 5** (689 mg, 2,2 mmol) y compuesto 16 (400 mg, 1,1 mmol) y bis pinacol éster (825 mg, 3,25 mmol) en MeOH (11,6 ml) se le añadió NaOH 1 N en agua (2,2 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron secuencialmente Pd(OAc)<sub>2</sub> (30,3 mg, 0,14 mmol) y di(1-adamantil)-n-butilfosfina (4 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH. La solución resultante se concentró y se purificó a través de cromatografía de fase inversa y dio el **compuesto 370** en forma de un aceite (300 mg, rendimiento del 53 %). CLEM *m/z* 528 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**



Al **compuesto 370** (50 mg, 0,09 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 0,5 ml de HCl al 38 % a temperatura ambiente. La mezcla de reacción formó dos capas. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 60 °C durante 30 minutos que dio el **compuesto 371**.

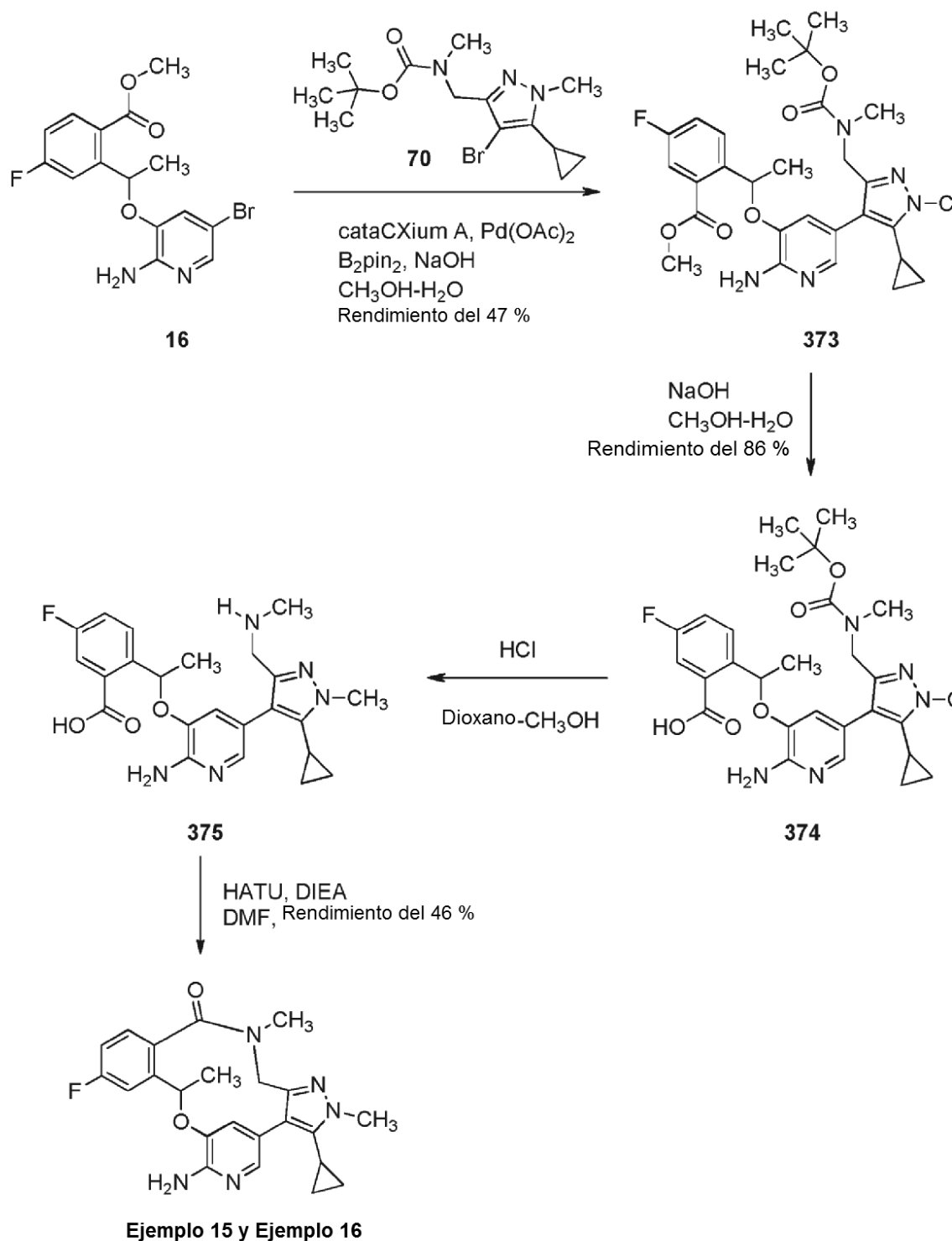
**Etapas 3:**

- 5 El **compuesto 371** se enfrió a temperatura ambiente y a la mezcla de reacción se le añadió NaOH al 50 % (aproximadamente 1,0 ml) hasta pH -12 y MeOH (3 ml). Después del calentamiento a 60 °C durante 30 min en un baño de aceite, la reacción se concentró y se liofilizó durante una noche y dio el **compuesto 372**. El rendimiento teórico asumido fue de 39 mg.

**Etapas 4:**

- 10 A una mezcla de reacción que contenía el **compuesto 372** (39 mg, 0,09 mmol) en DMF anhidra (3 ml) a pH -10 se le añadió HATU (72 mg, 0,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la CLEM de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. Después de la purificación por fase inversa usando acetato amónico como aditivo, el producto deseado se obtuvo en forma de un sólido (8 mg rendimiento del 22 %). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 5,50 - 5,64 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una Chiralcel OD-3 (columna 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 3 micrómetros) que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 25 °C a 12000 KPa (120 bar). El caudal de 5 ml/min dio Tr (Pico 1) = 0,75 minutos y Tr (Pico 2) = 1,3 minutos.
- 15 **Ejemplo 13** (Pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 5,60 (s a, 1 H), 4,62 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).
- 20 **Ejemplo 14** (Pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 5,61 (s a, 1 H), 4,62 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,66 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).
- 25

**Preparación de 7-amino-3-ciclopropil-12-fluoro-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 15 y Ejemplo 16).**

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 373** (380 mg, rendimiento del 43 %). CLEM m/z 554 [M+H]<sup>+</sup>.

**5 Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 373** (380 mg, 0,557 mmol) y NaOH (0,55 g, 13,74 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas. No se detectó nada del **compuesto 374** mediante CLEM. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y residuo resultante se disolvió en agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo

con MTBE (20 ml). La capa orgánica se descargó y la capa acuosa se acidificó con HCl 6 N a pH ~5. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío y dio el **compuesto 374** en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, rendimiento del 86 %). CLEM *m/z* 540 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Etapas 3:**

A una solución del **compuesto 374** (320 mg, 0,515 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió gota a gota HCl ~ 4 M en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas. No se detectó nada del **compuesto 147** mediante CLEM. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno y se concentró. Esto se repitió dos veces y dio el **compuesto 375**. CLEM *m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup>.

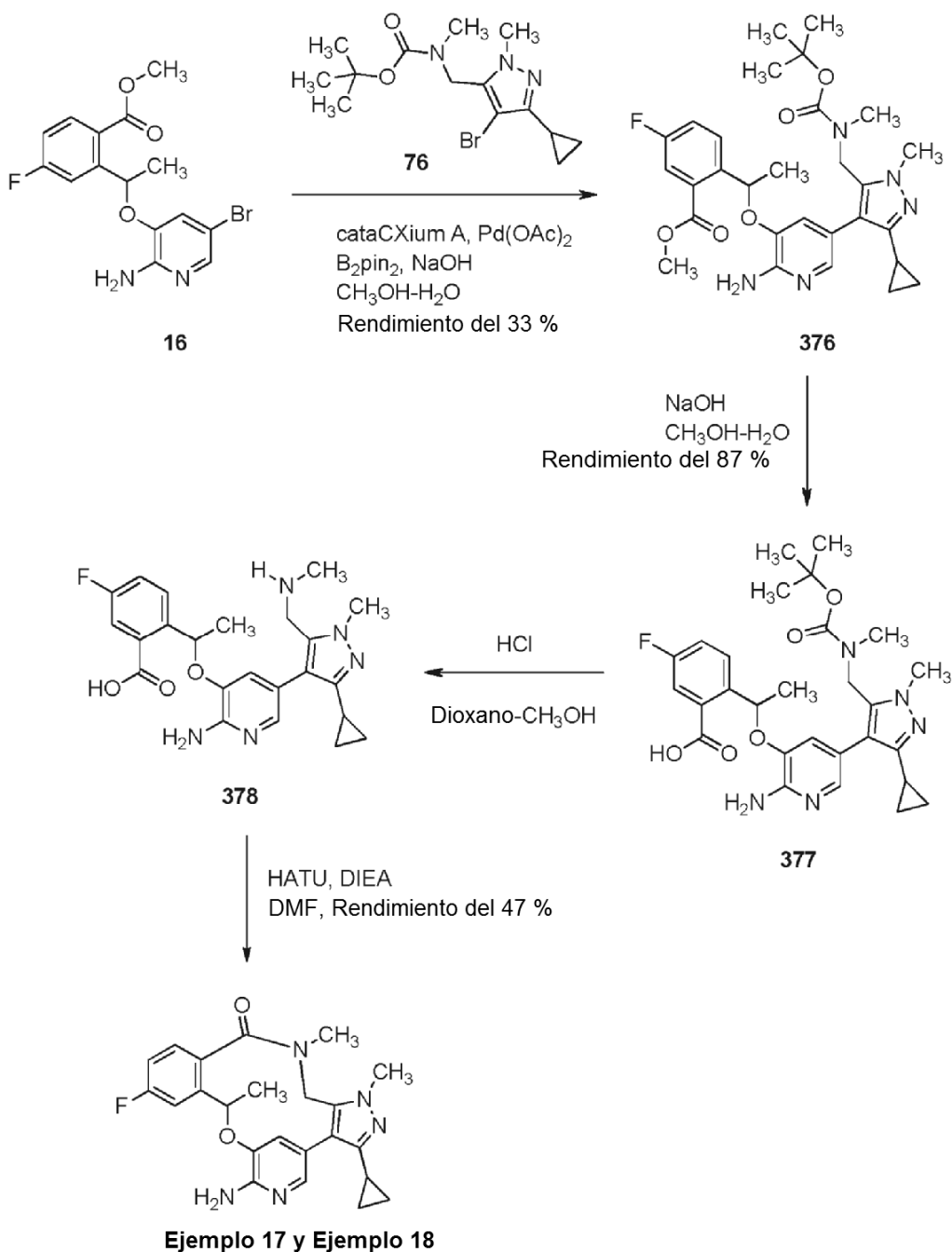
10 **Etapas 4:**

A una solución de HATU (338 mg, 0,89 mmol) en DMF (70 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 375** (0,515 mmol) y DIPEA (1,2 g, 9,5 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. No se detectó nada del **compuesto 375** mediante CLEM. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con EtOAc y dio una mezcla pura del **Ejemplo 15** y del **Ejemplo 16** en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, rendimiento del 46 %). La separación quiral analítica se realizó mediante SFC en una Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con etanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub>. El caudal de 3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 3,08 minutos y Tr (Pico 2) = 3,47 minutos. La mezcla racémica se purificó por SFC preparativa y dio el pico 1 en forma de un sólido de color blanco (27 mg) y el pico 2 en forma de un sólido de color blanco (22 mg).

**Ejemplo 16** (Pico 1): ee del 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,42 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,63 - 5,58 (m, 1 H), 4,22 (c, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 1,67 (d, 3 H), 0,98 - 0,94 (m, 1 H), 0,86 - 0,82 (m, 1 H), 0,46 - 0,42 (m, 1 H), 0,28 - 0,24 (m, 1 H). CLEM *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15** (Pico 2): ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,42 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,63 - 5,58 (m, 1 H), 4,22 (c, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 1,67 (d, 3 H), 0,98 - 0,94 (m, 1 H), 0,86 - 0,82 (m, 1 H), 0,46 - 0,42 (m, 1 H), 0,28 - 0,24 (m, 1 H). CLEM *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-3-ciclopropil,1,2-fluoro-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 17 y Ejemplo 18).**

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 376** (495 mg, rendimiento del 33 %). CLEM *m/z* 554 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 377** (420 mg, rendimiento del 87 %). CLEM *m/z* 540 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3:**

10 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 378**. CLEM *m/z* 439 [M+H]<sup>+</sup>.

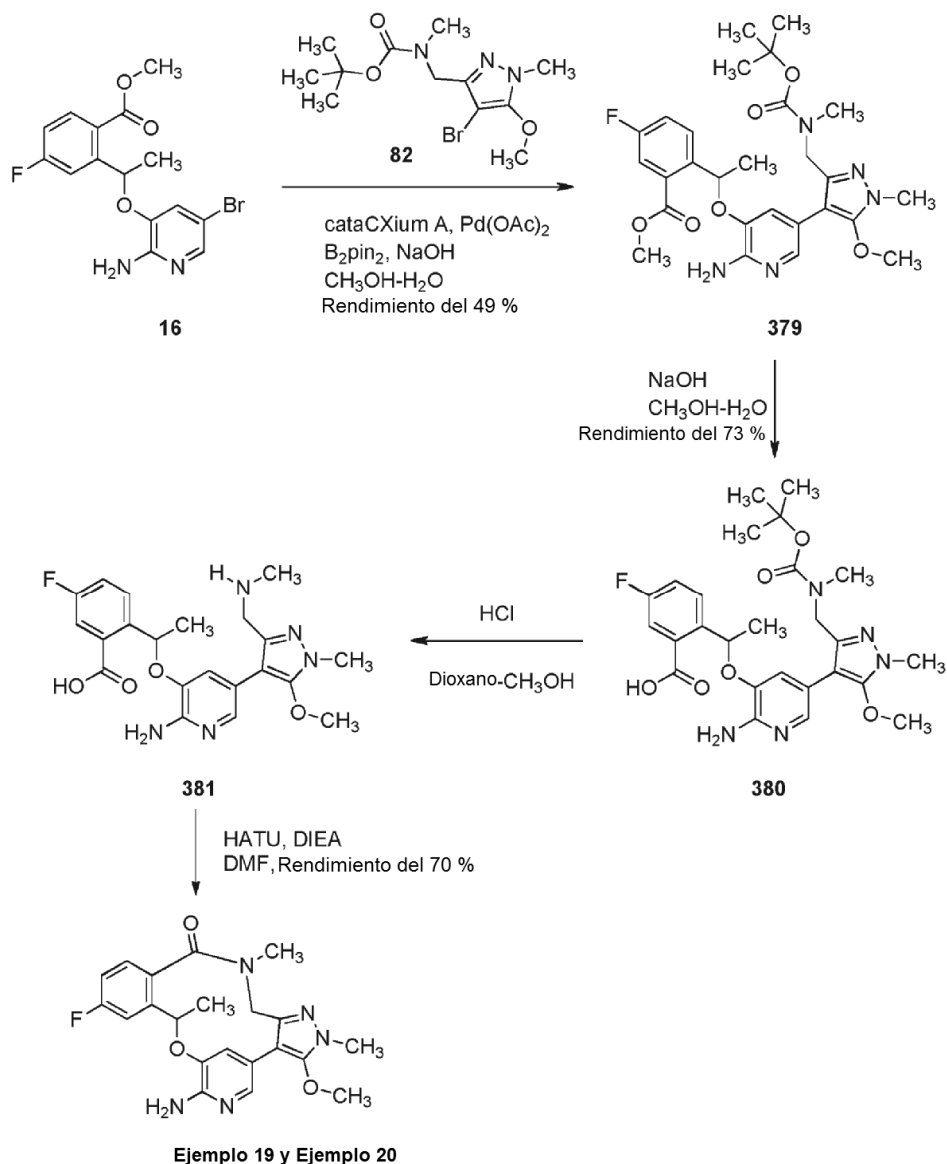
**Etapas 4:**

A una solución de HATU (520 mg, 1,4 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 378** (0,91 mmol) y DIPEA (1,88 g, 14,6 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. No se detectó nada del **compuesto 378** mediante CLEM. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc y dio una mezcla del **Ejemplo 17** y del **Ejemplo 18** en forma de un sólido de color oscuro (100 mg, rendimiento del 26 %). La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralcel (50 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub>. El caudal de 4 ml/min dio Tr (Pico 1) = 1,47 min y Tr (Pico 2) = 1,74 min. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa y dio el pico 1 en forma de un sólido de color blanco (30 mg) y el pico 2 en forma de un sólido de color blanco (39 mg).

**Ejemplo 17** (Pico 1): 93,7 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 - 7,75 (m, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,93 - 6,90 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,70 - 5,68 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,40 (d, 1 H), 4,22 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,85 (m, 1 H), 1,70 (d, 3 H), 1,02 - 1,01 (m, 1 H), 0,95 - 0,93 (m, 1 H), 0,81 - 0,79 (m, 1 H), 0,63 (m, 1 H). CLEM *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18** (Pico 2): 94,6 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,93 - 6,90 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 5,70 - 5,68 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,32 (d, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,85 (m, 1 H), 1,70 (d, 3 H), 1,02 - 1,01 (m, 1 H), 0,95 - 0,93 (m, 1 H), 0,81 - 0,79 (m, 1 H), 0,63 (m, 1 H). CLEM *m/z* 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacitotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 19 y Ejemplo 20).**



**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 379** (1,0 g, rendimiento del 49 %). CLEM  $m/z$  544  $[M+H]^+$ .

**Etapa 2:**

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 380** (700 mg, rendimiento del 73 %). CLEM  $m/z$  540  $[M+H]^+$ .

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 15** y el **16** se usó para preparar el **compuesto 381**. CLEM  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

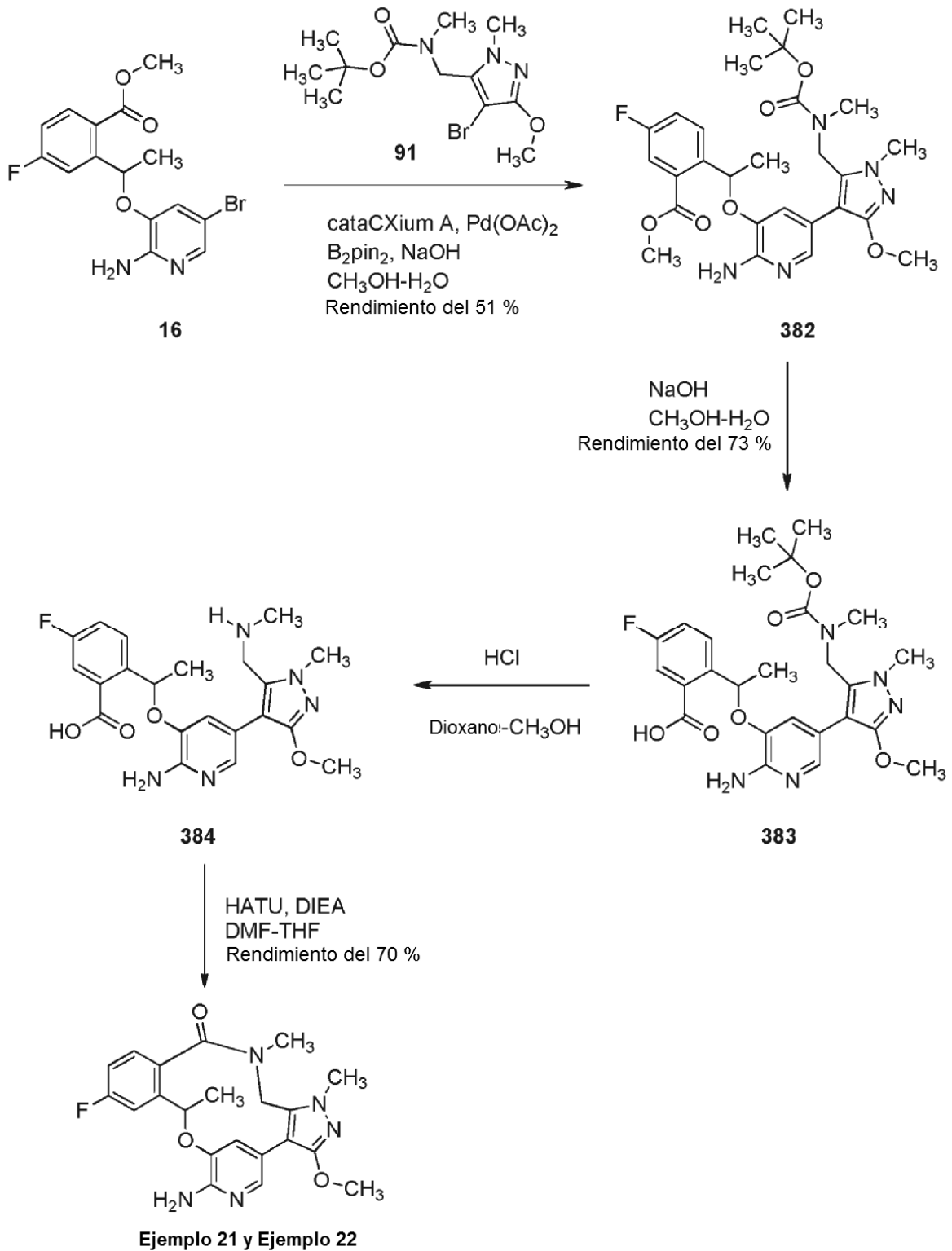
10 **Etapa 4:**

A una solución de HATU (710 mg, 1,85 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 381** (1,32 mmol) y DIPEA (2,7 g, 21,1 mmol) en DMF (30 ml) y THF (6 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 5), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/MeOH = 15:1 ( $F_r$  = 0,3) y dio una mezcla del **Ejemplo 19** y del **Ejemplo 20** en forma de un sólido de color amarillo (390 mg, rendimiento del 70 %). La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralpak AD-3 (150 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en  $CO_2$ . Tr (Pico 1) = 4,85 minutos y Tr (Pico 2) = 5,79 minutos. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa para dar el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (130 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (128 mg).

- 15 **Ejemplo 19** (Pico 1): ee del 100 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,68 (d, 3 H). CLEM  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

- 20 **Ejemplo 20** (Pico 2): ee del 98,2 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,41 - 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,12 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,68 (d, 3 H). CLEM  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 21 y Ejemplo 22).**



**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 382** en forma de un aceite de color pardo (300 mg, rendimiento del 51 %). CLEM m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>.

**5 Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 383** en forma

de un sólido de color amarillo (320 mg, rendimiento del 73 %). CLEM  $m/z$  529  $[M+H]^+$ .

### Etapa 3:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 15** y **16** se usó para preparar el **compuesto 384**. CLEM  $m/z$  430  $[M+H]^+$ .

### 5 Etapa 4:

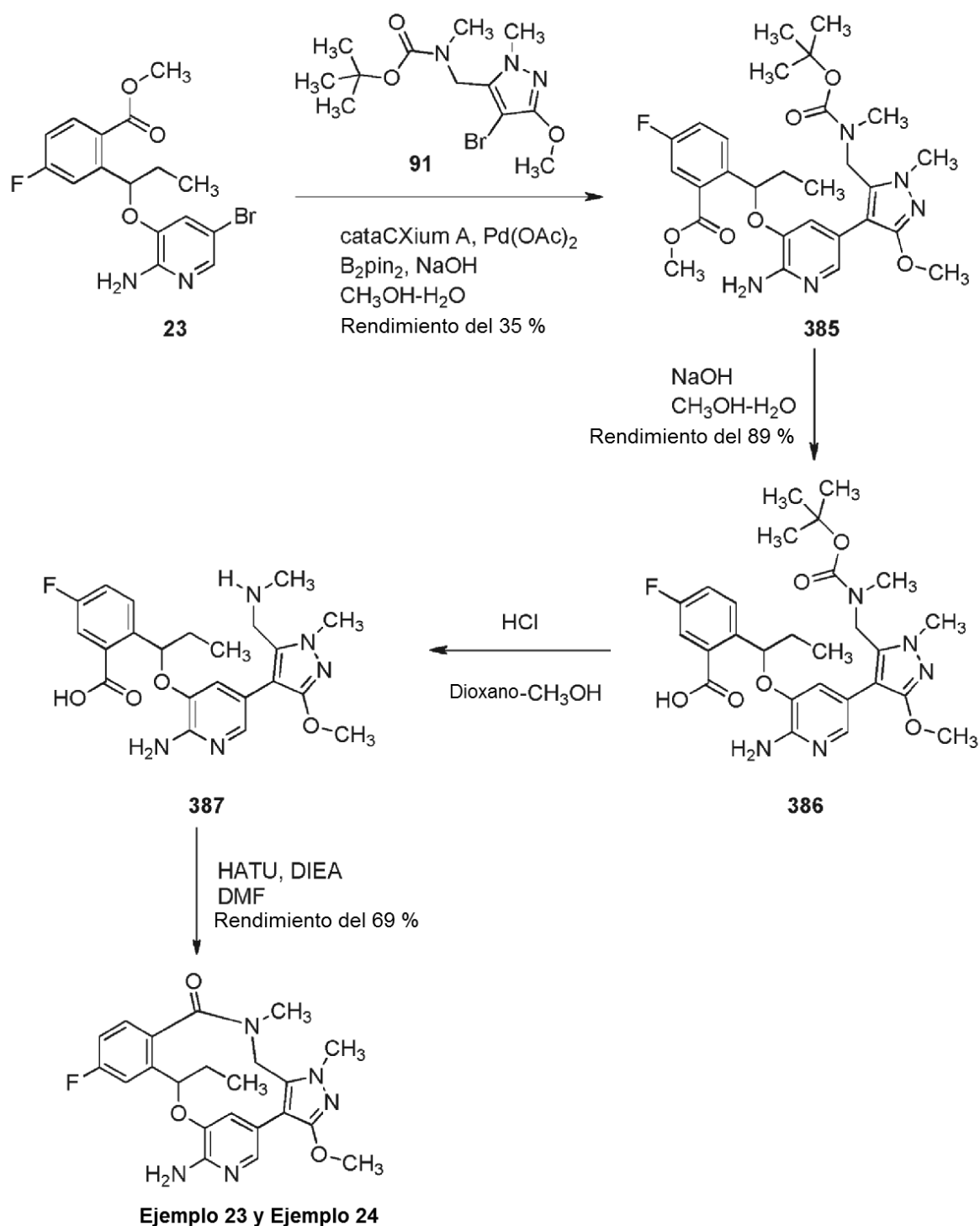
A una solución de HATU (280 mg, 0,74 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 384** (0,53 mmol) y DIPEA (1,09 g, 8,48 mmol) en DMF (25 ml) y THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 5), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de Biotage (DCM/MeOH = 15:1,  $F_r = 0,3$ ) para dar una mezcla del **Ejemplo 21** y el **Ejemplo 22** en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 78 %). La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralcel OD-3 (50 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en  $CO_2$ .  $Tr_{(Pico\ 1)} = 1,44$  minutos y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 1,59$  minutos. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (62 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (72 mg).

**Ejemplo 21** (Pico 1): ee del 96,6 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,62 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,16 - 7,11 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,64 - 5,60 (m, 1 H), 4,84 (d, 1 H), 4,37 (d, 1 H), 3,92 (d, 6 H), 3,17 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H). CLEM  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 22** (Pico 2): ee del 96,9 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,61 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,15 - 7,10 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,68 - 5,64 (m, 1 H), 4,82 (d, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 3,90 (d, 6 H), 3,15 (s, 3 H), 1,78 (d, 3 H). CLEM  $m/z$  412  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 7-amino-10-etil-12-fluoro-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 23 y Ejemplo 24).**



**Etapla 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 385** en forma de un sólido de color pardo (470 mg, rendimiento del 35 %).

5 **Etapla 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 386** en forma de un sólido de color amarillo pálido (410 mg, rendimiento del 89 %).

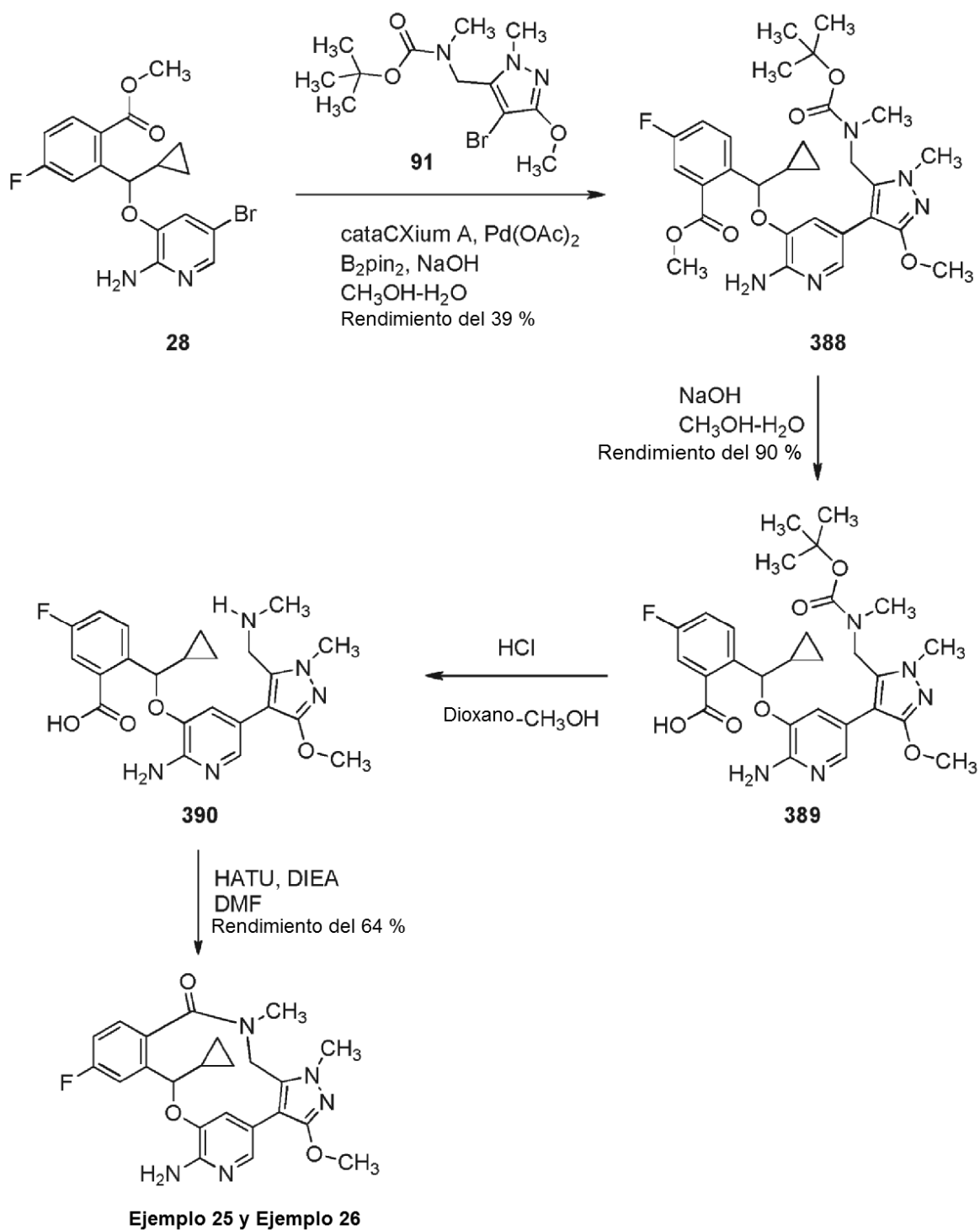
**Etapla 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 15** y el **16** se usó para preparar el **compuesto 387** en forma

de un sólido de color amarillo pálido (410 mg, cuantitativo).

**Etapas 4:**

- 5 A una solución de HATU (399 mg, 1,05 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 387** (0,75 mmol) y DIPEA (1,4 g, 11,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (40 ml x 2) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de Biotage (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 15:1 a 10:1) para dar el **Ejemplo 23** y el **Ejemplo 24**
- 10 en forma de un sólido de color blanquecino (220 mg, rendimiento del 69 %). La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralcel AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con etanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub>. Un caudal de 2,3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 7,6 minutos y Tr (Pico 2) = 8,7 minutos. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa para dar el Pico 1 en forma de un sólido de color blanquecino (65 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanquecino (79 mg).
- 15 **Ejemplo 23** (Pico 1): 99,0 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,28 (m, 1 H), 7,19 - 7,17 (m, 1 H), 7,01 - 6,98 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,41 - 5,38 (m, 1 H), 4,76 (m, 2 H), 4,44 (d, 1 H), 4,28 (d, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,26 - 2,16 (m, 1 H), 2,04 - 1,97 (m, 1 H), 1,05 (t, 3 H). CLEM *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.
- Ejemplo 24** (Pico 2): 94,4 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,17 - 7,15 (m, 1 H), 6,94 - 6,90 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,35 - 5,32 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,38 (d, 1 H), 4,21 (d, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 2,21 - 2,09 (m, 1 H), 1,97 - 1,92 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H). CLEM *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Preparación de 7-amino-10-ciclopropil-12-fluoro-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 25 y Ejemplo 26).**

**Etap 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 388** en forma de un sólido de color pardo pálido (550 mg, rendimiento del 39 %).

5 **Etap 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 389** en forma de un sólido de color amarillo pálido (482 mg, rendimiento del 90 %).

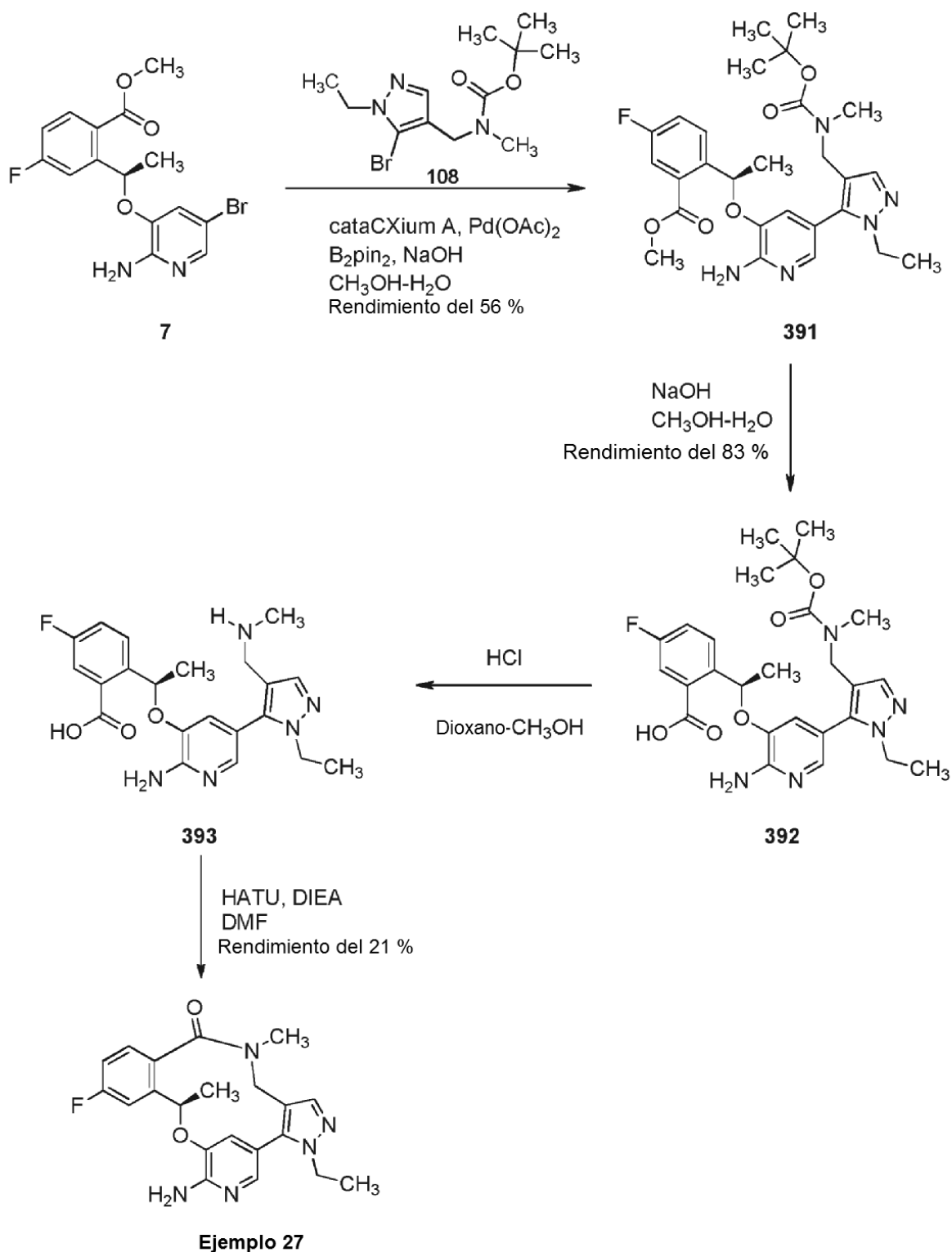
**Etap 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 390** en forma de un sólido de color amarillo pálido (480 mg, cuantitativo).

**Etapas 4:**

- 5 A una solución de HATU (456 mg, 1,2 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 390** (0,86 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de Biotage (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 15:1 a 10:1) para dar una mezcla del **Ejemplo 25** y el
- 10 **Ejemplo 26** en forma de un sólido de color blanquecino (240 mg, rendimiento del 64 %). La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralcel AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con etanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub>. Un caudal de 2,3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 8,1 minutos y Tr (Pico 2) = 9,1 minutos. La mezcla racémica se separó por SFC preparativa para dar el Pico 1 en forma de un sólido de color blanquecino (75 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanquecino (76 mg).
- 15 **Ejemplo 25** (Pico 1): ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1 H), 7,35 - 7,32 (m, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 6,95 - 6,92 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,65 - 4,61 (m, 3 H), 4,35 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,41 - 1,36 (m, 1 H), 0,85 - 0,82 (m, 2 H), 0,60 - 0,52 (m, 2 H). CLEM m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>
- 20 **Ejemplo 26** (Pico 2): 94,8 % de ee. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1 H), 7,34 - 7,32 (m, 1 H), 7,15 - 7,12 (m, 1 H), 6,96 - 6,93 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,64 - 4,62 (m, 3 H), 4,34 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,42 - 1,37 (m, 1 H), 0,84 - 0,81 (m, 2 H), 0,61 - 0,53 (m, 2 H). CLEM m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 27).**

**Etapla 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 391** en forma de un sólido de color pardo (400 mg, rendimiento del 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 - 7,95 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18 - 7,15 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,84 (d, 2 H), 3,71 (d, 3 H), 3,69 - 3,67 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,62 (d, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,07 (t, 3 H).

**Etapla 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 13** y el **14** se usó para preparar el **compuesto 392** en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, rendimiento del 83 %). CLEM  $m/z$  514  $[M+H]^+$ .

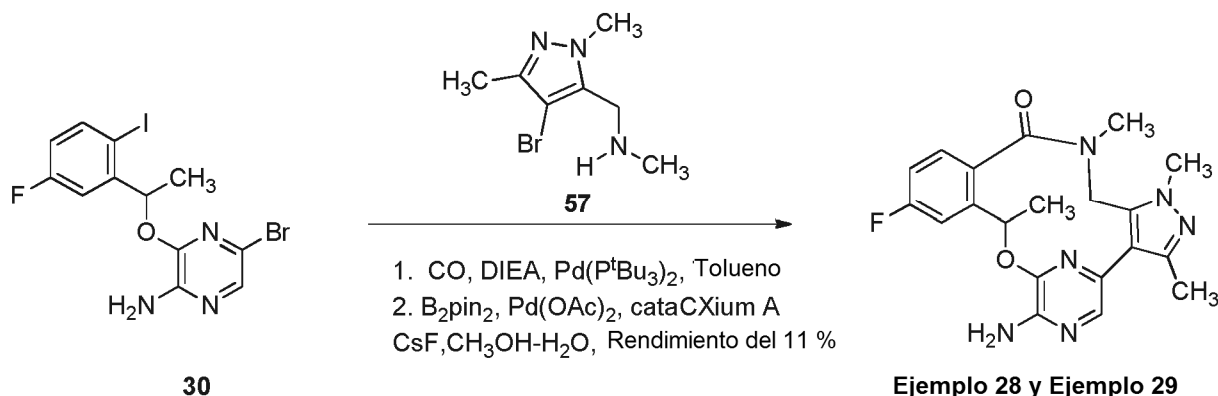
### Etapa 3:

5 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 13** y **14** se usó para preparar el **compuesto 393** en forma de un sólido de color amarillo pálido (320 mg, cuantitativo).

### Etapa 4:

10 A una solución de HATU (684 mg, 1,8 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 393** (0,62 mmol) y DIPEA (2,5 g, 19,2 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con éter de petróleo/EtOAc (2:1-1:2), y dio el **Ejemplo 27** en forma de un sólido de color rosa (52 mg, rendimiento del 21 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,52 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,19 - 4,16 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 1,72 (d, 3 H), 1,39 (t, 3 H). CLEM  $m/z$  396  $[M+H]^+$ . El análisis mediante cromatografía quiral usando Chiralcel OD-3 (150 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros) y eluyendo con metanol (5 % al 40 % con DEA al 0,05 %) en  $CO_2$  a un caudal de 2,5 ml/min dio un tiempo de retención de 6,23 minutos (ee del 100 %).

20 **Preparación de 7-amino-12-fluoro-1,3,10,16-tetrameti-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)-pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 28 y Ejemplo 29).**



25 A una solución del **compuesto 30** (266 mg, 0,607 mmol), **compuesto 57** (166 mg, 0,759) y DIEA (211  $\mu$ l, 1,21 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió Pd( $P^tBu_3$ )<sub>2</sub> (32 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en 400 KPa (4 bar) de CO durante una noche, después se concentró. El residuo se recogió en MeOH (12 ml) y agua (1,3 ml) y se añadió a un vial que contenía pinacol éster diboro (771 mg, 3,04 mmol) y CsF (461 mg, 3,04 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno antes de añadirse una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 mg, 0,61 mmol) y di(1-adamantil)-n-butilfosfina (45 mg, 0,12 mmol) en tolueno (0,5 ml). Después de calentarse durante 30 min a 60 °C, la temperatura se incrementó to 90 °C durante 6 horas. La reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, después se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 mg, 0,61 mmol) y di(1-adamantil)-n-butilfosfina (45 mg, 0,12 mmol) adicionales en tolueno (0,5 ml). Después de calentarse durante 2 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Las aguas madre se diluyeron con EtOAc, se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (0-8 %) seguido de una segunda columna eluyendo con heptanos/EtOAc (50-100 %), después DCM/MeOH (0-6 %) y finalmente separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral se realizó por SFC en una columna Chiralcel OD-H (4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros) que eluyó con MeOH al 25 % en  $CO_2$  mantenido a 25 °C a 14000 KPa (140 bar). Un caudal de 3,0 ml/min dio Pico 1 Tr (Pico 1) = 4,23 min ( $[\alpha]_d^{20} = -77,1^\circ$  (C=0,23, MeOH) y Pico 2 Tr (Pico 2) = 5,60 min ( $[\alpha]_d^{20} = +78,6^\circ$  (C=0,24, MeOH)).

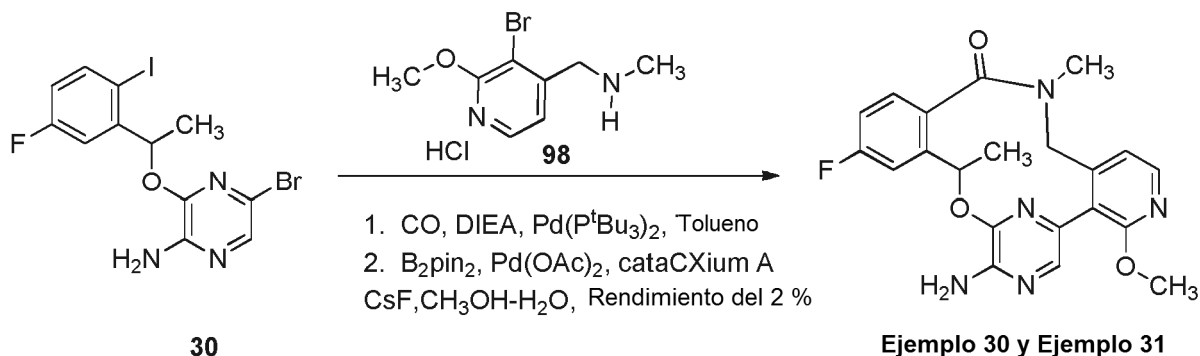
30 **Ejemplo 28** (Pico 1): 14 mg, >ee del 99 %, rendimiento del 6 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,51 (s, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,36 (dd,  $J = 5,8, 8,3$  Hz, 1 H), 7,17 (dt,  $J = 2,5, 8,6$  Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 5,95 - 5,84 (m, 1 H), 4,47 (d,  $J = 14,7$  Hz, 1 H), 4,27 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,62 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  397  $[M+H]^+$ .

35 **Ejemplo 29** (Pico 2): 13 mg, ee del 99 %, rendimiento del 5 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,51 (s, 1 H), 7,49 (dd,  $J = 2,7, 10,2$  Hz, 1 H), 7,36 (dd,  $J = 5,7, 8,5$  Hz, 1 H), 7,17 (dt,  $J = 2,5, 8,5$  Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 5,95 - 5,82 (m, 1 H), 4,47 (d,  $J = 14,7$  Hz, 1 H), 4,27 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,62 (d,  $J =$

45

6,6 Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  397  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 8-amino-13-fluoro-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(azeno)pirido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-ona (Ejemplo 30 y Ejemplo 31).**

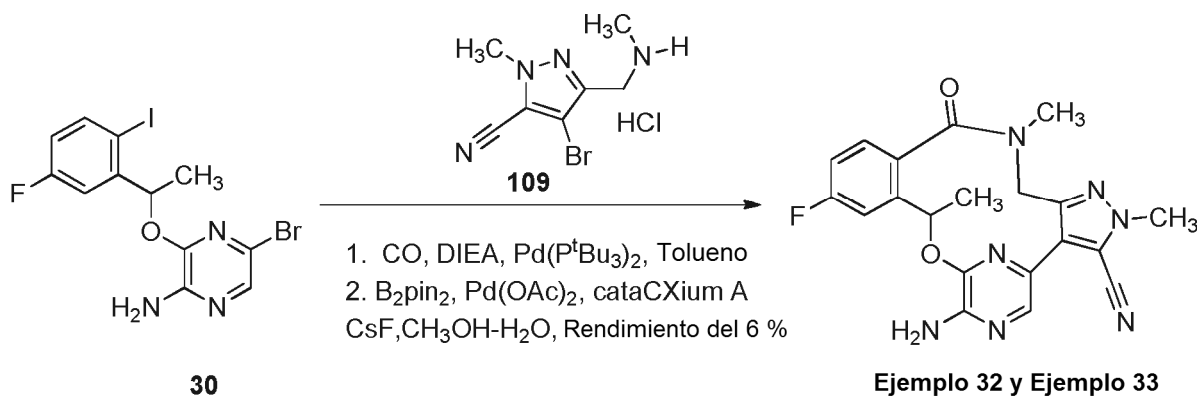


5 El procedimiento descrito para el **Ejemplo 28** se usó para preparar el **Ejemplo 30** y el **Ejemplo 31**. La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con metanol al 25 % en CO<sub>2</sub> a 14000 KPa (140 bar). Un caudal de 3,0 ml/min dio Tr (Pico 1) = 4,4 minutos y Tr (Pico 2) = 5,3 minutos.

10 **Ejemplo 30** (Pico 1): 4 mg; >ee del 98 %, rendimiento del 1 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 2,5, 10,3 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,11 (dt, *J* = 2,6, 8,5 Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 6,08 - 5,98 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

15 **Ejemplo 31** (Pico 2): 3 mg, ee ~ del 80 %, rendimiento del 1 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,06 (m, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 6,07 - 5,97 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  410  $[M+H]^+$ .

**Síntesis de 7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 32 y Ejemplo 33).**

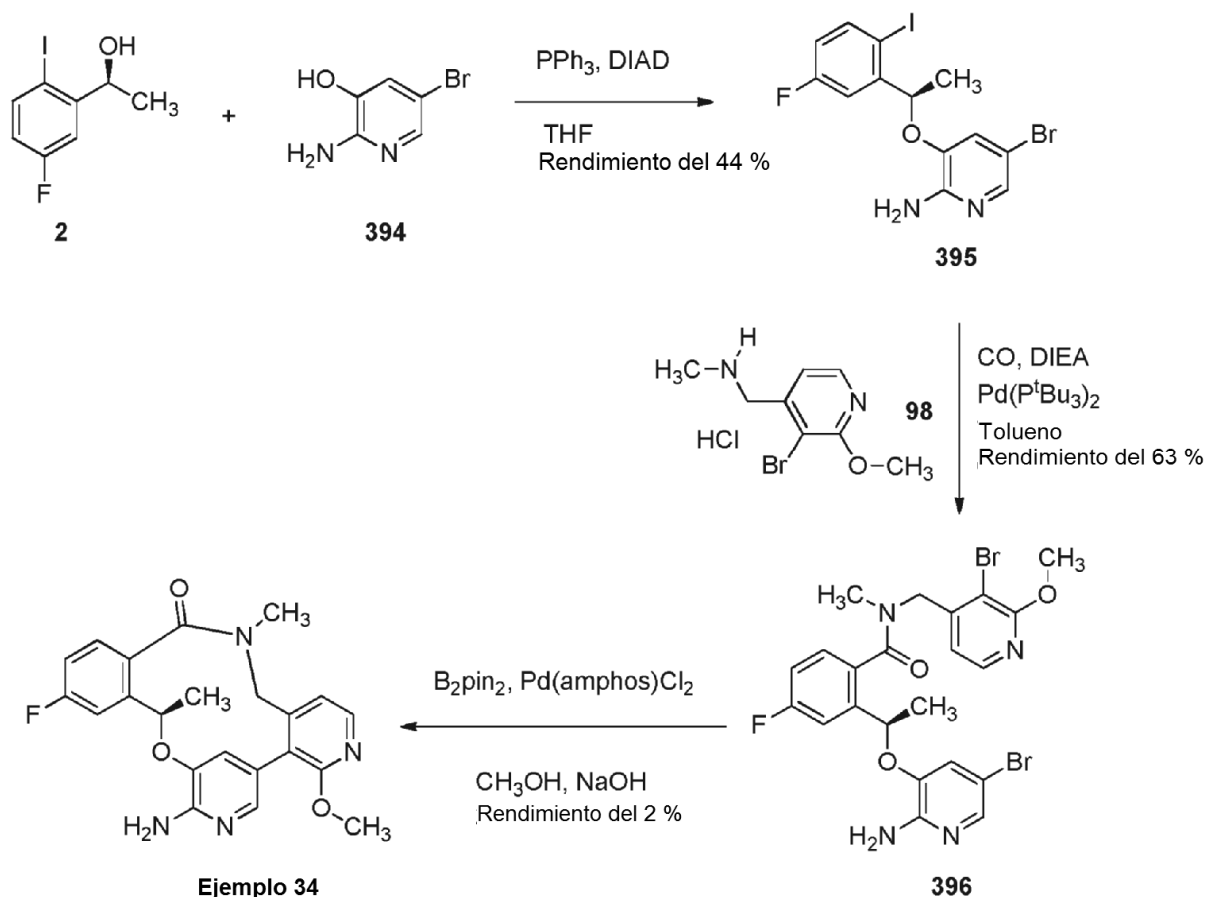


20 El procedimiento descrito para el **Ejemplo 28** y el **29** se usó para preparar el **Ejemplo 32** y el **Ejemplo 33**. La separación quiral analítica se realizó por SFC en una Regis Whelk-01 (R, R) (4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con metanol al 20 % en CO<sub>2</sub> a 14000 KPa (140 bar). Un caudal de 3,0 ml/min dio Tr (Pico 1) = 4,5 minutos y Tr (Pico 2) = 6,6 minutos.

25 **Ejemplo 32** (Pico 1): 8 mg; >ee del 99 %, rendimiento del 3 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 2,8, 10,1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (dt, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 5,97 - 5,81 (m, 1 H), 4,30 (AB q, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 33** (Pico 2): 10 mg, ee del 96 %, rendimiento del 3 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (1 H, s), 7,47 (1 H, dd, *J* = 10,0, 2,7 Hz), 7,41 (1 H, dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz), 7,16 (1 H, td, *J* = 8,5, 2,7 Hz), 6,74 (2 H, s), 5,84 - 5,98 (1 H, m), 4,31 (2 H, AB q, *J* = 13,7 Hz), 4,03 (4 H, s), 2,89 (3 H, s), 1,64 (3 H, d, *J* = 6,6 Hz). CLEM  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

30 **Preparación de (11R)-8-amino-13-fluoro-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pirido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-ona (Ejemplo 34).**

**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 2** (338 mg, 1,27 mmol), **compuesto 394** (200 mg, 1,06 mmol) y trifetilfosfina (333 mg, 1,27 mmol) en THF (11 ml) se le añadió DIAD (260  $\mu$ l, 1,27 mmol). La solución era de color pardo oscuro. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la CLEM mostró la mayoría del producto. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 0 - 13 % - DCM, que dio el **compuesto 395** en forma de una goma amarilla (205 mg, rendimiento del 44 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,89 (dd,  $J = 5,7, 8,7$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J = 3,0, 10,1$  Hz, 1 H), 6,99 (dt,  $J = 3,0, 8,6$  Hz, 1 H), 6,75 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,45 (c,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 1,54 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  437/439.

**Etapas 2:**

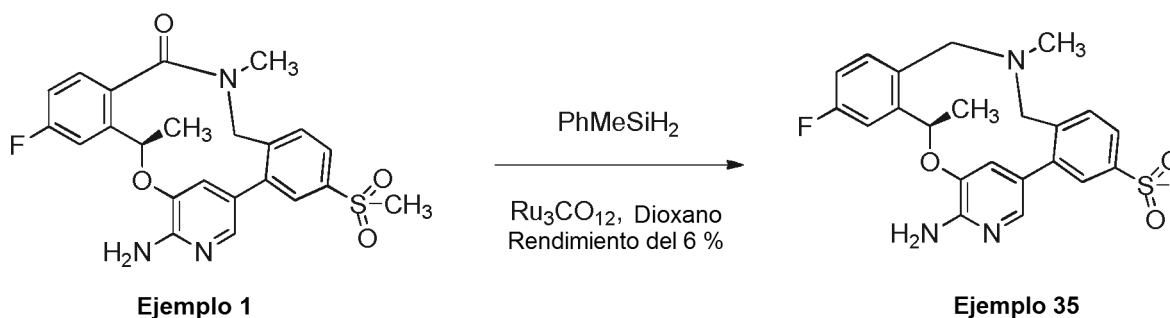
Una mezcla del **compuesto 395** (200 mg, 0,46 mmol), **compuesto 98** (135 mg, 0,50 mmol), DIEA (0,32 ml, 1,8 mmol) y Pd(Pf-Bu $_3$ ) $_2$  (24 mg, 0,05 mmol) en tolueno (42 ml) se calentó a 85  $^\circ\text{C}$  en una atmósfera de monóxido de carbono a 400 KPa (4 bar). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, que eluyó con EtOAc al 0-100 %-heptano y dio el **compuesto 396** (165 mg, rendimiento del 63 %). CLEM ES  $m/z$  566/568/571.

**Etapas 3:**

Una mezcla del **compuesto 396** (165 mg, 0,29 mol), pinacol éster de diboro (368 mg, 1,45 mmol), hidróxido sódico (58 mg, 1,45 mmol) y Pd(amphos)Cl $_2$  (20 mg, 0,03 mmol) en metanol (10 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO $_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 0-100 %-heptano seguido de purificación por cromatografía de fase inversa que dio Ejemplo 34 (3 mg, rendimiento del 2 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 7,72 (dd,  $J = 2,5, 10,3$  Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,29 (dd,  $J = 5,7, 8,4$  Hz, 1 H), 7,22 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 7,09 (dt,  $J = 2,5, 8,4$  Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,73 - 5,61 (m,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,26 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 4,04 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 1,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  409 [M+H] $^+$ .



**Preparación de (5R)-3-fluoro-5,17-dimetil-13-(metilsulfonyl)-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,] [1,4,10]oxadiazacictotradecin-8-amina (Ejemplo 35).**



5 A una solución en agitación del **Ejemplo 1** (18,2 mg, 0,04 mmol) en dioxano seco (4 ml) se le añadió  $\text{Ru}_3\text{CO}_{12}$  (4,0 mg, 0,006 mmol) seguido de  $\text{PhMeSiH}_2$  (200  $\mu\text{l}$ , 1,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche a 90 °C durante 18 horas. Después de 18 horas la reacción se concentró a 1 ml y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa y dio el **Ejemplo 35** (1 mg, rendimiento del 6 %). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,5 (m, 1 H), 7,87 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,19 (dd,  $J = 8,3, 6,0$  Hz, 1 H), 6,97 (dt,  $J = 8,3, 2,8$  Hz, 1 H), 6,08 (s a, 2 H), 6,00 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,33 (d,  $J = 10,2$  Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,80 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,65 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

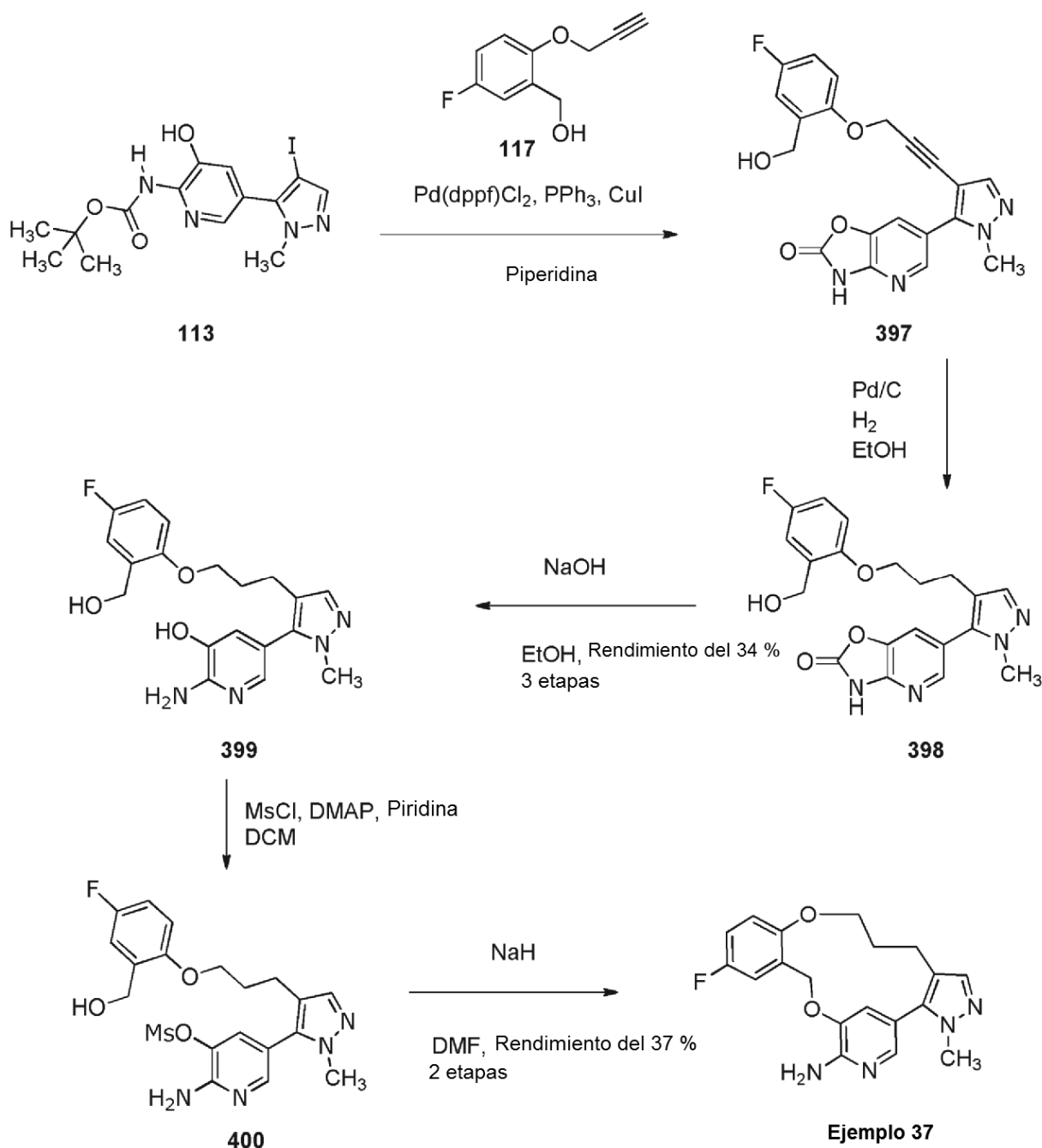
10

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-10,15,16,17-tetrahidro-2H-4,8-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictotradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 36).**



15 El procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** se usó para preparar el **Ejemplo 36** compuesto (3 mg, 8 %). RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,64 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 6,09 (s a, 2 H), 5,88 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,33 (d,  $J = 15,5$  Hz, 2 H), 3,26 (d,  $J = 15,5$  Hz, 2 H), 3,16 (d,  $J = 13,8$  Hz, 2 H), 2,94 (d,  $J = 13,8$  Hz, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 1,65 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). CLEM  $m/z$  393  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Síntesis de 12-fluoro-3-metil-3,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-e][1,12,9]benzodioxazacictopentadecin-7-amina (Ejemplo 37).**

**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 174** (270 mg, 0,65 mmol), **compuesto 117** (176 mg, 0,974 mmol), yoduro cuproso (6 mg, 0,032 mmol), trifenilfosfina (17 mg, 0,065 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (23 mg, 0,032 mmol) en piperidina pura (4,3 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se calentó a 80 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (2 x) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/MeOH (0 - 5 %) para dar el **compuesto 397**.

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 397** (0,65 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (50 mg). La mezcla se calentó a 50 °C a 300-400 KPa (3-4 bar) de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el licor madre se concentró para dar el **compuesto 398**.

**Etapas 3:**

- El compuesto 398 se disolvió en EtOH (5 ml), después se añadió NaOH al 15 % (5 ml) y la solución se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado a la capa acuosa que se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/MeOH (0-10 %) para dar el **compuesto 399** (82 mg, rendimiento del 34 % durante 3 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,85 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,87 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,43 (s a, 2 H), 5,11 (s a, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 6,80 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 9,1,4,5 Hz, 1 H), 6,89 - 7,00 (m, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 9,72 (s a, 1 H). CLEM m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>.

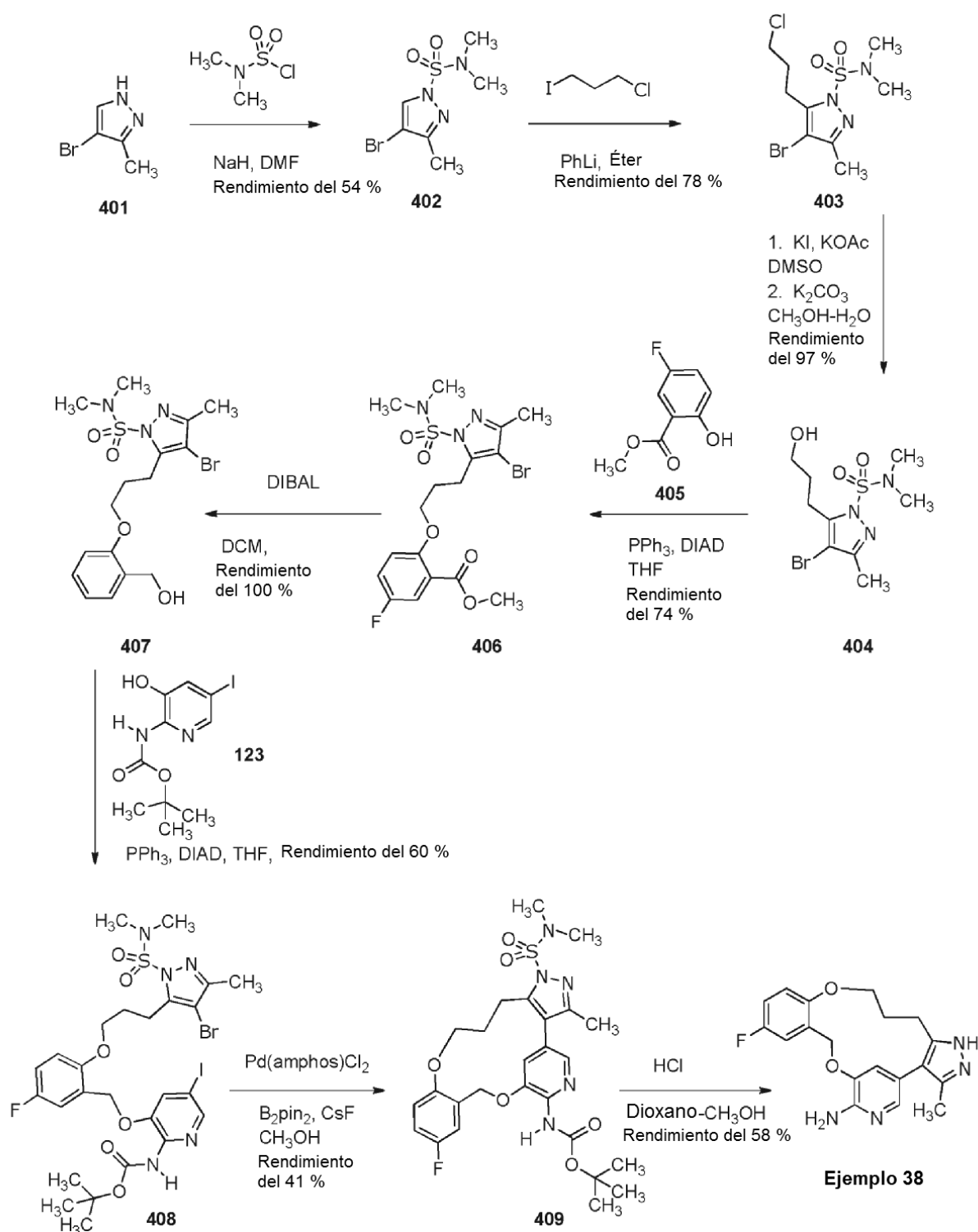
**Etapas 4:**

- 10 A una solución enfriada (0 °C) del **compuesto 399** (80 mg, 0,22 mmol), DMAP (1,3 mg, 0,011 mmol) y piridina (200 µl, 2,5 mmol) en DCM (1,4 ml) se le añadió una solución de MsCl (17 µl, 0,22 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de 1 hora la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el **compuesto 400** (96 mg).

**Etapas 5:**

- 15 A una solución del **compuesto 400** (96 mg, 0,21 mmol) en DMF (4,1 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 9,1 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con DCM/MeOH (0-10 %) para dar el **Ejemplo 37** (27 mg, rendimiento del 37 % durante 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 - 2,20 (m, 2 H), 2,65 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,68 (s a, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,25 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1 H). CLEM 355 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 12-fluoro-3-metil-1,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-7-amina (Ejemplo 38).**

**Etapas 1:**

A una solución enfriada (0 °C) del **compuesto 401** (2,50 g, 15,5 mmol) en  $\text{DMF}$  (40 ml) se le añadió  $\text{NaH}$  (dispersión al 60% en aceite mineral, 745 mg, 18,6 mmol). Después de 30 min se añadió una solución de cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (1,67 ml, 15,5 mmol) en  $\text{DMF}$  (5 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se diluyó con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con heptanos/ $\text{EtOAc}$  (0-30%) y dio el **compuesto 402** en forma de un sólido ceroso de color blanco (2,3 g, rendimiento del 54%).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1 H), 2,85 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H).

**Etapa 2:**

A una solución enfriada (-78 °C) del **compuesto 402** (2,3 g, 8,4 mmol) en Et<sub>2</sub>O (25,5 ml) se le añadió gota a gota fenilitio (1,8 M en dibutil éter, 5,2 ml, 9,3 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Se formó un precipitado de color blanco y la mezcla se volvió espesa. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos y se volvió a enfriar por debajo de -78 °C y se añadió una solución de 1-cloro-3-yodopropano (2,7 ml, 25,3 mmol) en THF (5,0 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con heptanos/EtOAc (0-20 %) y dio el **compuesto 403** en forma de una goma transparente (2,3 g, rendimiento del 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,03 - 2,97 (m, 2 H), 2,95 (s, 6 H), 2,20 (s, 3 H), 2,07 - 1,93 (m, 2 H).

**Etapa 3:**

Una mezcla del **compuesto 403** (1,82 g, 5,28 mmol), yoduro potásico (544 mg, 3,27 mmol) y acetato potásico (1,04 g, 10,6 mmol) en DMSO (13,2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera, después se concentró para obtener una goma. El residuo se disolvió en metanol (26 ml), después se añadieron agua (870 µl) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (737 mg, 5,33 mmol). Después de 30 minutos la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el **compuesto 404** en forma de una goma naranja amarillenta clara (1,67 g, rendimiento del 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,57 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,47 - 3,37 (m, 2 H), 2,94 (s, 6 H), 2,89 - 2,82 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,77 - 1,58 (m, 2 H).

**Etapa 4:**

A una solución del **compuesto 404** (1,1 g, 3,37 mmol), **compuesto 405** (602 mg, 3,54 mmol) y trifetilfosfina (1,11 g, 4,22 mmol) en THF (16,9 ml) se le añadió gota a gota DIAD (859 µl, 4,22 mmol), muy lentamente durante 1,5 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-30 %) para dar el **compuesto 406** en forma de una goma transparente (1,2 g, rendimiento del 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,91 2,05 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,95 (s, 6 H), 3,04 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,15 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1 H).

**Etapa 5:**

A una solución enfriada (-78 °C) del **compuesto 406** (1,2 g, 2,51 mmol) en DCM (12,5 ml) se le añadió gota a gota DIBAL (1 M en hexanos, 6,27 ml, 6,27 mmol). Una vez que se completó la adición, la reacción se interrumpió con metanol a -78 °C. El baño de hielo se retiró, se añadió tartrato de potasio y sodio saturado (5 ml) y el matraz se cargó con EtOAc. Una vez que se formó una solución transparente, la mezcla bifásica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el **compuesto 407** en forma de una goma transparente (1,2 g, rendimiento del 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ .95 2,05 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 3 H), 2,87 - 2,99 (m, 6 H), 2,98 - 3,09 (m, 2 H), 3,91 - 4,01 (m, 2 H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,15 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,6, 3,3 Hz, 1 H).

**Etapa 6:**

A una solución del **compuesto 407** (660 mg, 1,47), **compuesto 123** (493 mg, 1,47 mmol) y trifetilfosfina (481 mg, 1,83 mmol) en THF (9,8 ml) se le añadió gota a gota DIAD durante 1 hora. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-40 %) para producir el **compuesto 408** (660 mg, rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9 H), 1,98 - 2,10 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,96 (s, 6 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,13 (td, J = 8,7, 3,3 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H).

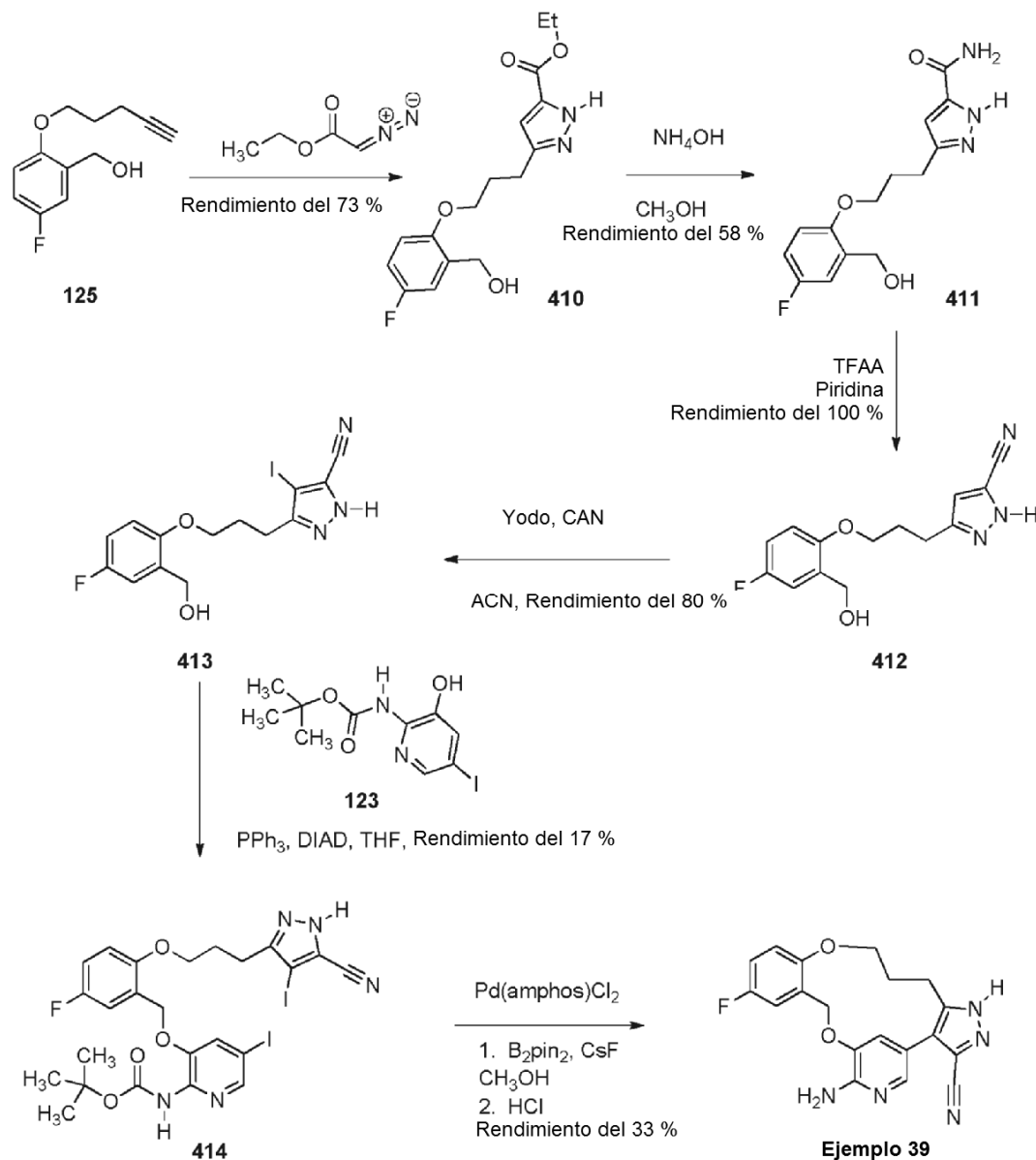
**Etapa 7:**

Una solución caliente (60 °C) del **compuesto 408** (569 mg, 0,740 mmol), pinacol éster diboro (752 mg, 2,96 mmol) y fluoruro de cesio 1 N (3,7 ml) en MeOH (37 ml) se burbujeó con nitrógeno. Se añadió una solución de bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaladio (II) (79 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (2 x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (0-6 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y los sólidos resultantes se suspendieron en EtOAc al 25 %/heptanos. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío para producir el **compuesto 409** en forma de un sólido de color crema (170 mg, rendimiento del 41 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (s, 9 H), 2,31 (s, 5 H), 2,91 - 3,06 (m, 8 H), 4,19 (s a, 2 H), 5,29 (s a, 2 H), 7,04 - 7,23 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H).

**Etapas 8:**

A una solución del **compuesto 409** (170 mg, 0,303 mmol) en dioxano (3,0 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 1,52 ml, 6,06 mmol). Se añadió metanol (0,5 ml) y la solución se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en DCM y los sólidos se recogieron por filtración al vacío para dar el **Ejemplo 38** en forma de un sólido de color blanco (62 mg, rendimiento del 58 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,19 (s, 5 H), 2,71 - 2,98 (m, 2 H), 4,04 (s a, 2 H), 5,18 (s a, 2 H), 5,56 (s, 2 H), 6,99 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 12,32 (s a, 1 H). CLEM m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazociclopentadecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 39).**

**Etapas 1:**

Se calentaron diazoacetato de etilo (2,44 ml, 23,5 mmol) y el **compuesto 125** (4,45 g, 21,4 mmol) a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 días. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-75 %) para dar el **compuesto 410** como el pirazol regioisomérico principal (5,0 g, 4:1 mezcla de regioisómeros, rendimiento del 73 %).

**Etapas 2:**

En un tubo cerrado herméticamente una solución del **compuesto 410** (5,0 g, 16 mmol) en MeOH (31 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y los sólidos se recogieron por filtración al vacío para dar un regioisómero individual del **compuesto 411** (2,7 g, rendimiento del 58 %).

### 5 **Etapa 3:**

A una mezcla enfriada (0 °C) del **compuesto 411** (1,50 g, 5,11 mmol) en piridina (26 ml) se le añadió gota a gota TFAA (2,87 ml, 20,5 mmol). Después de 1 hora a 0 °C la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x) y salmuera, HCl 1 N (2 x) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH al 20 %/DCM y se pasó a través de un cartucho SCX y el licor madre se concentró para dar el **compuesto 412** (1,4 g, rendimiento del 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,71 (s a, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 3,1,9,4 Hz, 1 H), 7,03 - 6,94 (m, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,82 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,12-1,96 (m, 2 H).

### 15 **Etapa 4:**

A una solución del **compuesto 412** (1,4 g, 5,1 mmol) y nitrato de cerio y amonio (1,95 g, 3,56 mmol) en ACN (45 ml) se le añadió una solución de yodo (904 mg, 3,56 mmol) en ACN (5 ml). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado (2 x) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0-50 %) para dar el **compuesto 413** (1,2 g, 80 % puro) que contiene el 20 % del aldehído. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,15 (dd, *J* = 3,1,9,4 Hz, 1 H), 7,02 - 6,94 (m, 1 H), 6,91 - 6,87 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,08 - 1,99 (m, 2 H).

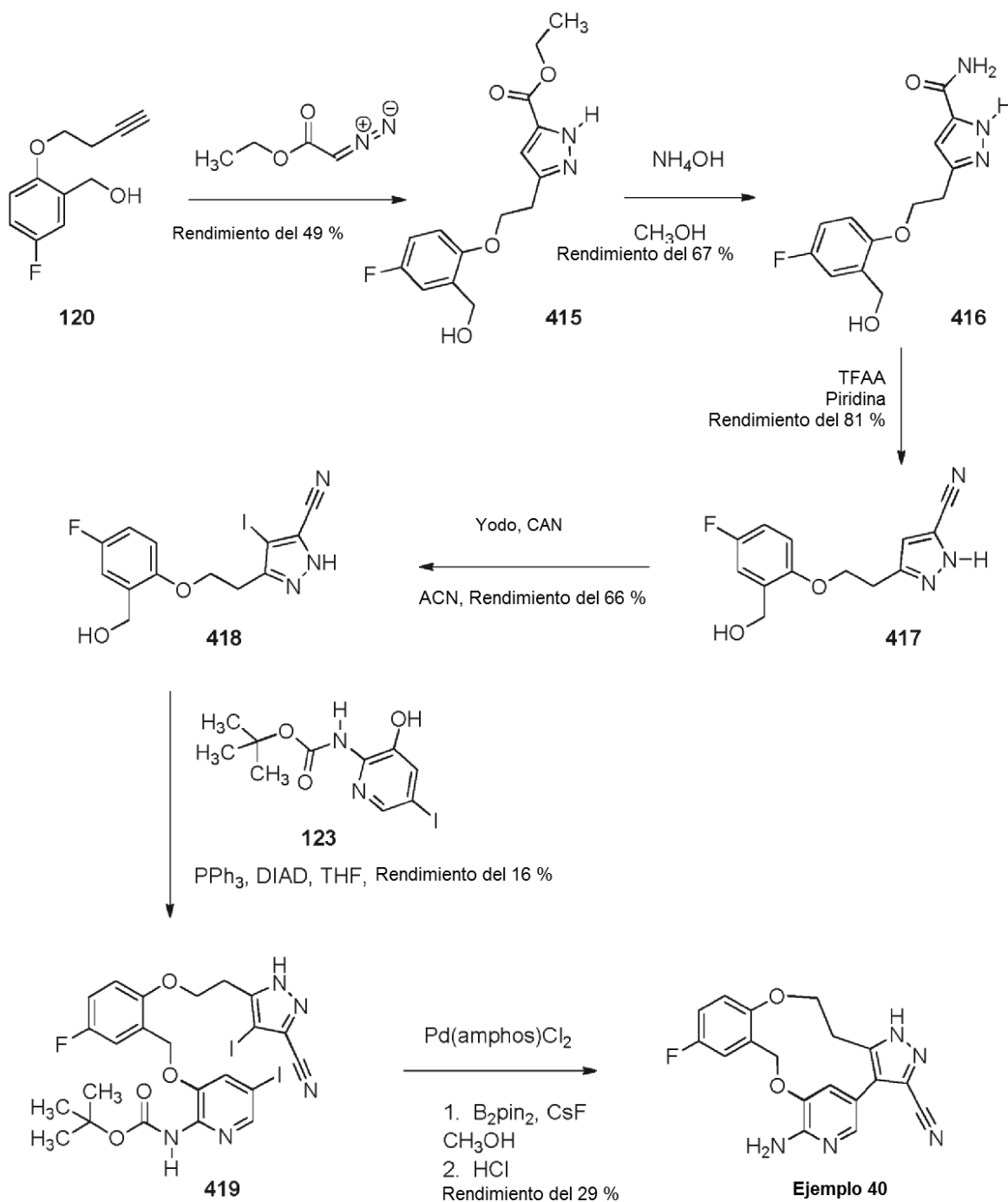
### 20 **Etapa 5:**

A una solución del **compuesto 413** (500 mg, 80 % puro, 1,0 mmol), **compuesto 123** (340 mg, 1,0 mmol) y trifetilfosfina (327 mg, 1,25 mmol) en THF (6,7 ml) se le añadió gota a gota DIAD (254 µl, 1,25 mmol) durante 1 hora. Una vez que se completó la reacción por CLEM, la solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos/EtOAc (0 - 50 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y los sólidos se trituraron con Et<sub>2</sub>O para dar el **compuesto 414** (125 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 4,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 7,02 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 7,13 (td, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 14,14 (s a, 1 H).

### 30 **Etapa 6:**

En un vial cerrado herméticamente una mezcla del **compuesto 414** (120 mg, 0,17 mmol), pinacol éster diboro (212 mg, 0,84 mmol) y fluoruro de cesio (127 mg, 0,835 mmol) en MeOH (8,4 ml) y agua (0,80 ml) se burbujeó con nitrógeno. Se añadió una solución de bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol) en tolueno (0,5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió HCl (4 N en dioxano, 1 ml, 4,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/7 N NH<sub>3</sub> MeOH (0-6 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y los sólidos resultantes se trituraron con Et<sub>2</sub>O para dar el **Ejemplo 39** (20 mg, rendimiento del 33 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,23 (s a, 2 H), 3,03 (s a, 2 H), 3,55 - 4,55 (m, 2 H), 5,21 (s a, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 13,88 (s a, 1 H). CLEM *m/z* 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-16,17-dihidro-1H,10H-8,4-(meteno)pirazolo-[3,4-d][1,11,8]benzodioxazaciclodecino-3-carbonitrilo (Ejemplo 40).**

**Etapla 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **compuesto 415** (1,6 g, rendimiento del 49 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 3,07 (s a, 2 H), 4,13 - 4,22 (m, 2 H), 4,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,95 - 5,34 (m, 1 H), 6,63 (s a, 1 H), 6,89 - 7,06 (m, 2 H), 7,13 (dd,  $J = 9,4, 2,6$  Hz, 1 H), 13,29 (s a, 1 H).

**Etapla 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **compuesto 416** (930 mg, rendimiento del 67 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,97 (s a, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 7,18 - 7,05 (m, 2 H), 7,02 - 6,90 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,19 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 4,41 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 4,18 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 3,06 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H).



**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **compuesto 417** (700 mg, rendimiento del 81 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,10 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 4,19 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,91 - 7,05 (m, 2 H), 7,13 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1 H), 13,77 (s a, 1 H).

5 **Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **compuesto 418** (630 mg, rendimiento del 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,10 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 4,20 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 6,91 - 7,05 (m, 2 H), 7,13 (dd, *J* = 9,4, 3,2 Hz, 1 H).

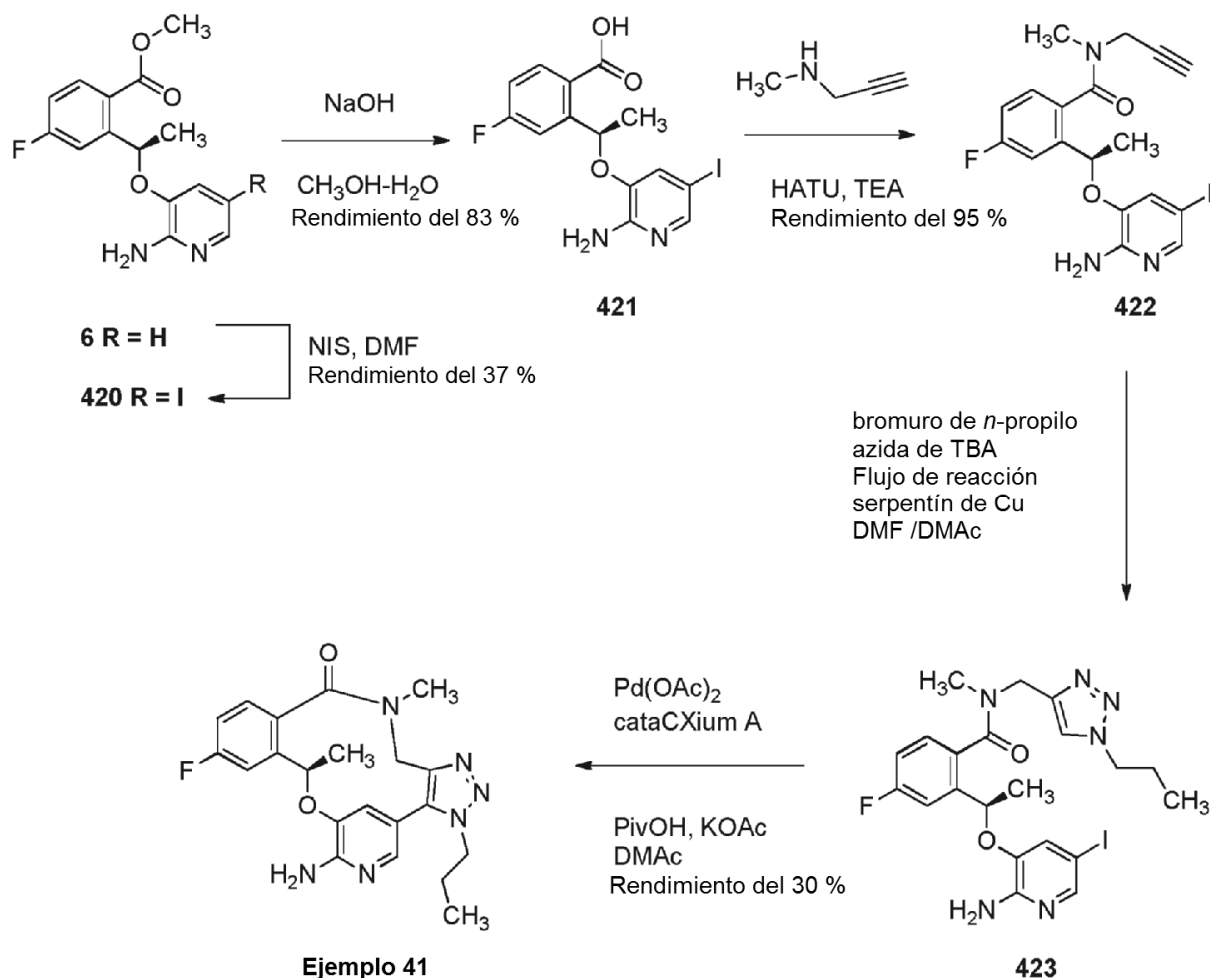
**Etapa 5:**

10 El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **compuesto 419** (180 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,41 (s, 9 H) 3,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,96 - 7,19 (m, 2 H) 7,33 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 14,23 (s a, 1 H).

**Etapa 6:**

15 El procedimiento descrito en la etapa 6 para el **Ejemplo 39** se usó para preparar el **Ejemplo 40** (25 mg, rendimiento del 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,06 - 3,17 (m, 2 H), 4,51 (s a, 2 H), 5,19 (s a, 2 H), 5,54 (s a, 2 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 13,46 (s, 1 H). CLEM ES m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-3-propil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazol [4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 41).**



**Etapa 1:**

El **compuesto 6** (7,6 g, 26,2 mmol) se disolvió en DMF (76 ml) para dar una solución de color pardo que se enfrió a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*-yodosuccinimida (5,9 g, 26,2 mmol) en porciones (7 porciones) sin detectar una exotermia observable. Después de calentarse a temperatura ambiente, una TLC (50 % EtOAc/heptano) mostró que el **compuesto 6** estaba presente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió más NIS (5,6 g, 24,9 mmol) durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico acuoso al 10 % (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (30 ml). La mezcla de color pardo se evaporó a un residuo (aprox. 60 ml) que se repartió entre EtOAc (200 ml) y tiosulfato sódico acuoso al 10 % (200 ml). Después de la separación, el orgánico se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y después salmuera (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo oleoso de color pardo (aprox. 7 g). El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc del 20 al 40 % /heptano) y dio el **compuesto 420** en forma de un sólido de color pardo (4,0 g, rendimiento del 37 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (1 H, m), 7,57 (2 H, m), 7,21 (1 H, t), 6,91 (1 H, s), 6,13 (1 H, m), 6,10 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 1,51 (3 H, d). CLEM ES m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

A una solución del **compuesto 420** (400 mg, 0,961 mmol) en MeOH, se le añadió NaOH 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la reacción estaba completa solo al ~20 % por CLEM. Se añadió NaOH 4 M adicional (1,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 11 h, la reacción se completó. Aproximadamente el 70 % del disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH = -7 con HCl 2 N. El precipitado se recogió a través de filtración y se enjuagó con MeOH/agua para proporcionar el **compuesto 421** en forma de un sólido (321 mg, rendimiento del 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,56 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 6,19 (s a, 2 H), 6,33 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1 H), 13,42 (s a, 1 H). CLEM APCI m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

A una solución del **compuesto 421** (300 mg, 0,746 mmol), *N*-metil propargil amina (57 mg, 0,82 mmol), DIEA (289 mg, 2,24 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (340 mg, 0,895). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción solo estaba completa al ~15 %. La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C. Después de 1 h, la reacción se completó. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc del 3 % al 50 % /heptano y dio el **compuesto 422** en forma de una goma de color pardo claro (323 mg, rendimiento del 95 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,54 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,85 (s, 3 H), 3,07 (s, 1 H), 4,33 - 4,40 (m, 2 H), 5,35 - 5,50 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H). CLEM APCI m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

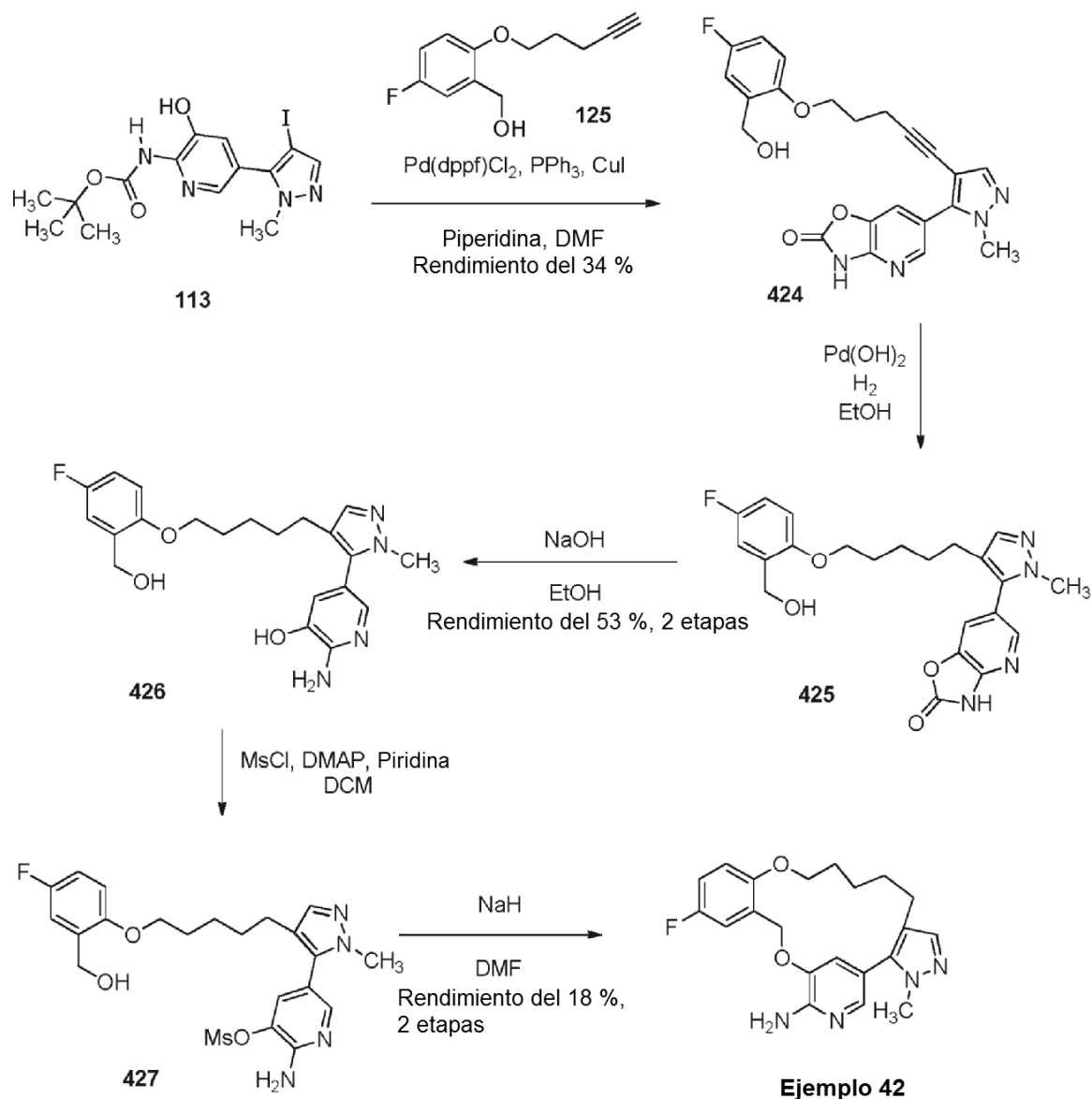
**Etapa 3:**

A una solución en agitación de 1-bromopropano (0,4 mmol) en DMAc (200 µl) se le añadió gota a gota azida de tetrabutilamonio (0,4 mmol) (200 µl/min) como una solución en DMF (400 µl). A esta solución, después se le añadió gota a gota el **compuesto 422** (91 mg, 0,2 mmol) (200 µl/min) como una solución en DMAc (200 µl). Después de 30 segundos, el segmento de reacción (800 µl) se inyectó en un dispositivo de reactor de flujo y se pasó a través de una espiral de tubos de cobre durante 3 minutos a 150 °C. Después, el segmento de reacción se enfrió y se recogió mediante un colector de fracción disparada por UV (280 nm). El análisis CLEM de este segmento mostró la presencia de la masa iónica deseada para el **compuesto 423**. CLEM m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>. El disolvente se retiene una purga de N<sub>2</sub> a 50 °C y se usó el bruto en la etapa posterior.

**Etapa 4:**

Al **compuesto 423** (108 mg, 0,2 mmol) se le añadió DMAc desgasificado, seco (3 ml), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0021 mmol), cataCXium® A (0,0042 mmol), ácido píválico (0,0067 mmol) y KOAc (0,167 mmol) en condiciones controladas de la cámara de bioseguridad con guantes (<50 ppm O<sub>2</sub>, <50 ppm H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua. La capa orgánica se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que eluyó con EtOAc al 30-90 %-heptano y dio el producto puro. La muestra se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa que dio el **Ejemplo 41** en forma de un sólido de color blanco (16 mg, rendimiento del 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55 - 7,72 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 5,65 (c, J = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 2 H), 4,15 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,67 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CLEM APCI m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 12-fluoro-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno)pirazolo[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacicloheptadecin-17-amina (Ejemplo 42).**

**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 113** (300 mg, 0,72 mmol), **compuesto 125** (300 mg, 1,4 mmol), yoduro cuproso (6,9 mg, 0,036 mmol), trifetil fosfina (9,4 mg, 0,036 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (50,5 mg, 0,072 mmol) en una mezcla de DMF (4,81 ml) y piperidina (4,81 ml) se burbujeó con nitrógeno y después se calentó en un baño de aceite a o 90 °C. Después de 4 horas, la reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 x) y salmuera, y los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró, se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA al 50-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 424** (102 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,69 (s a, 1 H), 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,35, 3,28 Hz, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 6,82, (dd, J = 8,84, 4,55 Hz, 1 H), 5,12 (s a, 1 H), 4,45 (s a, 2 H), 3,96 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 1,88 (quin, J = 6,51 Hz, 2 H). CLEM m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

El **compuesto 424** (100 mg, 0,237 mmol) se disolvió en etanol (0,5 ml) y se añadió hidróxido de paladio 25 mg, 20 % en carbono). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido de la presurización en 300-400 KPa (3-4 bar) de hidrógeno. La reacción se agitó, y se calentó a 60 °C durante 12 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar y la CLEM indicó que el producto principal fue el acompañante deseado por cantidades menores del carbamato de etilo. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite para retirar el catalizador y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y al residuo (**compuesto 425**) se le añadieron NaOH acuoso 2 N (2 ml) y metanol (0,8 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas, se dejó enfriar y se agitó durante un adicional de 48 horas.

La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. El acuoso se ajustó a pH 6 usando HCl 4 N, y se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Me-OH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 426** (5 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s a, 1 H), 7,40 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 9,57, 3,27 Hz, 1 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 1 H), 6,79 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 5,13 (s a, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,88 (t, *J* = 6,42 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,31 (t, *J* = 7,55 Hz, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,27 - 1,41 (m, 2 H). CLEM *m/z* 401 [M+H]<sup>+</sup>.

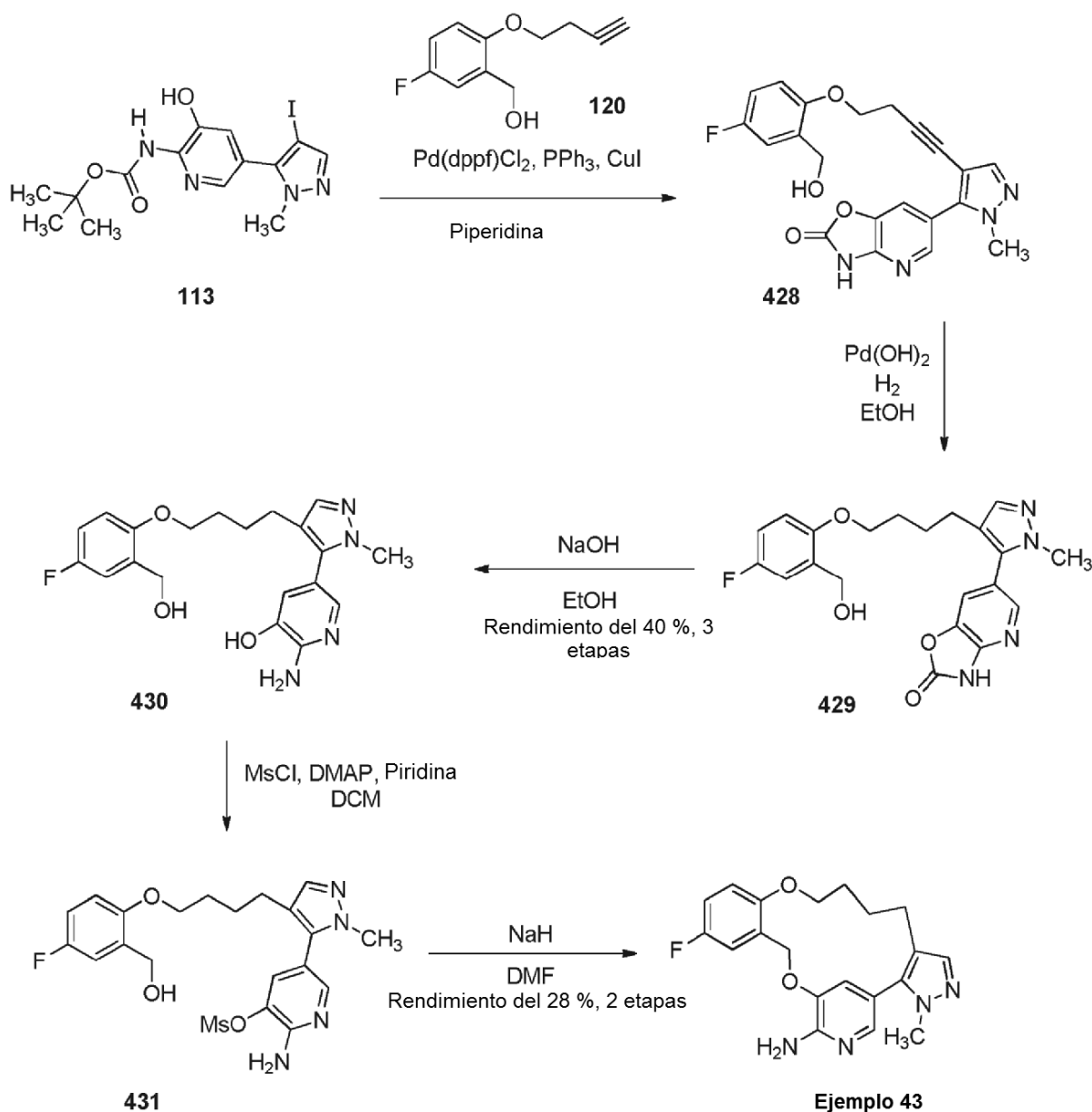
#### Etapa 3:

A una solución enfriada a 0 °C del **compuesto 426** en DCM (500 µl) se le añadieron TEA (20,9 µl, 0,15 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (0,6 mg), seguido de una solución de MsCl (9,7 µl, 0,125 mmol) en DCM (250 µl). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y después de una hora, la CLEM indicó que el producto deseado era el componente principal formado. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Después de secarse durante una noche a alto vacío, el **compuesto 427** (53 mg, 89 %), se aisló en forma de un sólido espumoso de color claro, que se usó sin purificación en la etapa de ciclación. CLEM *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

A una solución del **compuesto 427** (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (2,08 ml) se le añadió NaH (5,6 mg, 0,15 mmol, dispersión al 60 %). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de NaH (5 mg) y la reacción se calentó durante una hora adicional. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado/agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **Ejemplo 42** (6 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ 7,55 (s, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,77 (s a, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,01 (t, *J* = 5,41 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,30 (t, *J* = 6,29 Hz, 2 H), 1,68 (m, *J* = 5,29 Hz, 2 H) 1,41 - 1,58 (m, 4 H). CLEM APCI *m/z* 383 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Preparación de 12-fluoro-3-metil-16,17,18,19-tetrahidro-3H,10H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-f][1,13,10]benzodioxazaciclohexadecin-7-amina (Ejemplo 43)**

**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 113** (400 mg, 0,96 mmol), **compuesto 120** (233 mg, 1,2 mmol), yoduro cuproso (9,1 mg, 0,048 mmol), trifenil fosfina (25,2 mg, 0,096 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,7 mg, 0,048 mmol) en piperidina (6,4 ml) se burbujeó con nitrógeno y después se calentó en un baño de aceite a 90 °C. Después de 4 horas, la reacción se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 x) y salmuera, y los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró, se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 428** en forma de un sólido gomoso contaminado con exceso de piperidina. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 9,32, 2,77 Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 2 H), 5,13 (s a, 1 H), 4,48 (d, J = 2,27 Hz, 2 H), 4,06 (t, J = 6,67 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,78 (t, J = 6,55 Hz, 2 H). CLEM m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

El **compuesto 428** (400 mg, 0,979 mmol) se disolvió en etanol (9,8 ml) y se añadió hidróxido de paladio (40 mg, 20 % sobre carbono). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, seguido de la presurización a 300-400 KPa (3-4 bar) de hidrógeno. La reacción se agitó, y se calentó a 50 °C durante 18 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar, y la CLEM indicó que el producto principal era el acompañante deseado por cantidades menores del carbamato de etilo. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite para retirar el catalizador y se lavó con

metanol. El filtrado se concentró, se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió NaOH acuoso al 15 % (7,83 ml). La reacción se calentó a 85 °C durante 12 horas y se dejó enfriar. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 430** (151 mg, 40 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (s a, 1 H), 7,41 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,44, 3,15 Hz, 1 H), 6,91 - 7,02 (m, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,81, 4,53 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 5,75 (s, 2 H), 5,13 (s a, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 6,04 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 2,35 (t, J = 7,30 Hz, 2 H), 1,47 - 1,74 (m, 4 H). CLEM m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>.

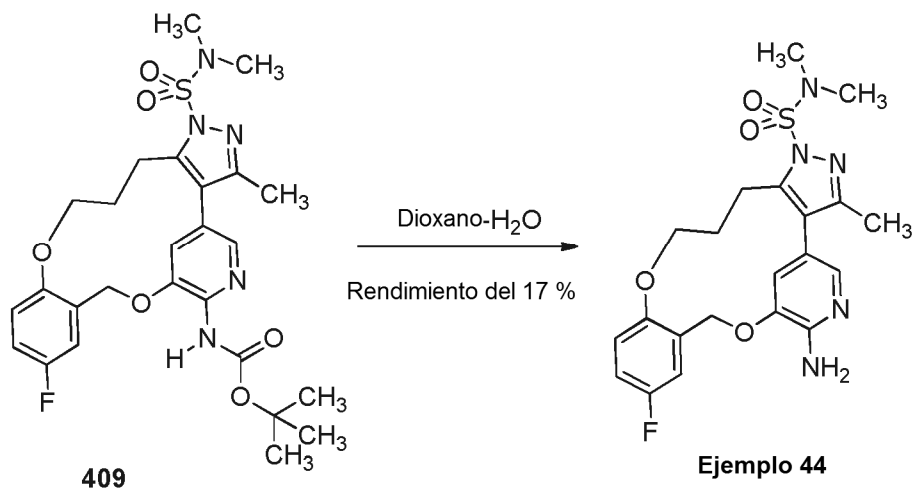
### Etapa 3:

A una solución enfriada a 0 °C del **compuesto 430** (150 mg, 0,388 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TEA (65 µl, 0,47 mmol), y una cantidad catalítica de DMAP (2-3 mg), seguido de una solución de MsCl (30 µl, 0,39 mmol) en DCM (0,5 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron piridina (2 ml) y MsCl (15 µl, 0,2 mmol) a la reacción, que se dejó en agitación durante una hora adicional. La reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Después de secarse durante una noche a alto vacío, el **compuesto 431** (156 mg, 86 %), se aisló en forma de una goma de color naranja, que se usó sin purificación en la etapa de ciclación.

### Etapa 4:

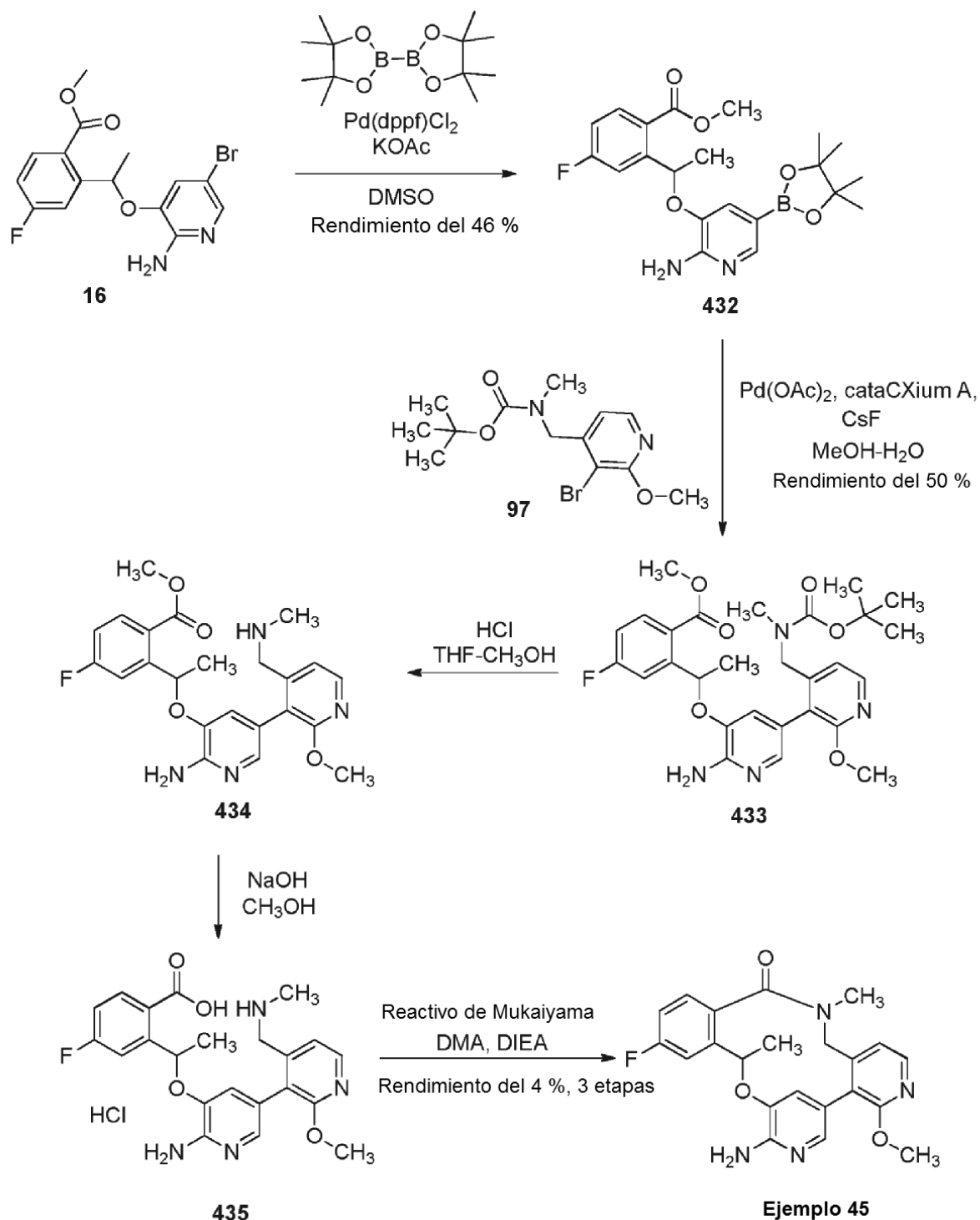
A una solución del **compuesto 431** (156 mg, 0,34 mmol) en DMF (2,08 ml) se le añadió NaH (13,4 mg, 0,34 mmol, dispersión al 60 %). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada/agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-8 %/DCM) para proporcionar el **Ejemplo 43** (40 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 1 H), 5,77 (s a, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,02 (t, J = 5,54 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 1,71 - 1,89 (m, 4 H). CLEM APCI m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-N,N,3-trimetil-17,18-dihidro-10H-8,4-(meteno)-pirazolo[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-1(16H)-sulfonamida (Ejemplo 44)**



El **compuesto 409** (30 mg, 0,053 mmol) se disolvió en dioxano/agua (500 µl/50 µl), y se calentó a 100 °C durante 14 horas. La reacción se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-60 % EtOAc/DCM), seguido de HPLC de fase inversa para proporcionar el **Ejemplo 44** (13 mmol, 17 % - determinado por el análisis ELSD de la solución de DMSO), que se sometió directamente a análisis. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,78, 2,74 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 2 H), 5,85 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,18 (m, J = 4,94 Hz, 2 H), 2,96 (s, 6 H), 2,88 (s a, 2 H), 2,30 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H). CLEM ES m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 8-amino-13-fluoro-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pirido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazaciclotetradecin-16(11H)-ona (Ejemplo 45)**

**Etapas 1:**

Una mezcla del material de partida bromo, **compuesto 16** (1,364 g, 3,70 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,44 g, 5,54 mmol), KOAc (1,27 g, 12,9 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (272 mg, 0,333 mmol) y DMSO anhidro (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para obtener una suspensión de color naranja oscuro. Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se añadió EtOAc a la mezcla seguido de Si-Tiol. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. El filtrado (color naranja oscuro transparente) se diluyó adicionalmente con EtOAc y se lavó con agua (2 x) y después salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 M. Las capas acuosas se recogieron y después se enfriaron a 0 °C y se neutralizaron con NaOH 10 M (ac.) a pH = 7. Después, la suspensión se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se

lavarón con salmuera. La capa orgánica después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 1,42 g del material en bruto en forma de un sólido de color pardo. El material se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc y después se añadió heptano. Se formó un precipitado. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora, y después se filtró y se lavó con heptano para proporcionar el **compuesto 432** (702,2 mg, 46 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  7,94 (dd,  $J = 8,80, 5,87$  Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (dd,  $J = 10,56, 2,35$  Hz, 1 H), 7,25 (td,  $J = 8,36, 2,64$  Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 6,26 (c,  $J = 6,46$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,57 (d,  $J = 5,87$  Hz, 3 H), 1,21 (d,  $J = 5,87$  Hz, 12 H).

#### Etapa 2:

A un vial de microondas se le añadió el **compuesto 97** (100 mg, 0,3 mmol), **compuesto 432** (189 mg, 0,45 mmol), fluoruro de cesio (138 mg, 0,91 mmol), cataCXium A (12,9 mg, 0,036 mmol), acetato de paladio (8,1 mg, 0,036 mmol), metanol (3 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y el vial se cerró herméticamente, y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/Heptano, después MeOH al 5-10 %/EtOAc) para proporcionar el **compuesto 433** (82 mg, 50 %) en forma de una goma de color pardo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 - 8,10 (m, 2 H), 7,46 (d,  $J = 13,64$  Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,00 (t,  $J = 7,33$  Hz, 1 H), 6,75 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,30 - 6,37 (m, 1 H), 4,96 (s a, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 2,53 - 2,68 (m, 3 H), 1,63 - 1,69 (m, 3 H), 1,41 (s a, 9 H). CLEM  $m/z$  541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 3:

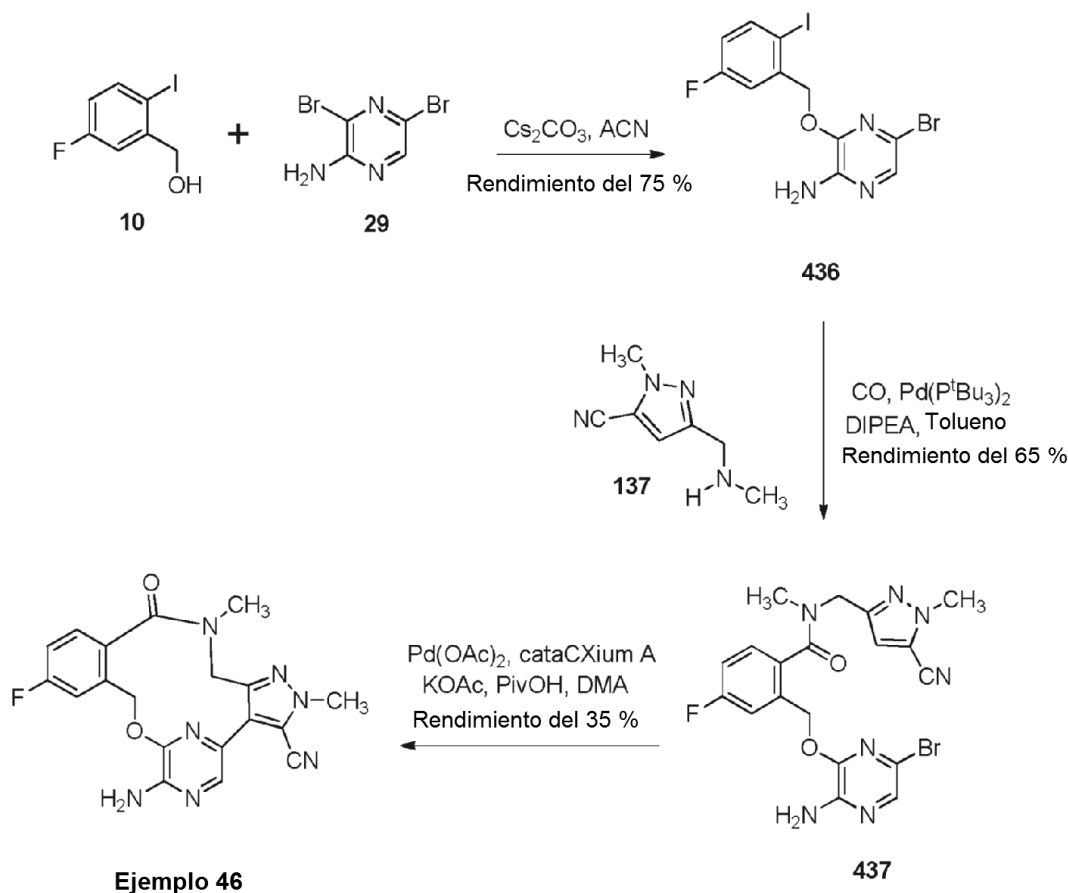
El **compuesto 433** (82 mg, 0,15 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (0,3 ml), antes de añadir HCl al 38 % (0,1 ml). La reacción se calentó usando un baño de aceite al 50 °C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió NaOH acuoso al 50 % hasta que el pH alcanzó 12 (~0,2 ml). Se añadieron 0,3 ml de MeOH y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y se sometió a liofilización. El sólido se filtró, y se lavó con EtOAc, seguido de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los filtrados se concentraron para dar el **compuesto 435** (126 mg) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Etapa 4:

El **compuesto 435** (65 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DMA (15 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DIEA (53  $\mu\text{l}$ , 0,3 mmol), seguido de CMPI (43,1 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a liofilización. El sólido se lavó con EtOAc y MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los filtrados se concentraron y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el **Ejemplo 45** (2,38 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,03 - 8,15 (m, 1 H), 7,59 (dd,  $J = 10,11, 2,53$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 8,46, 5,68$  Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 5,76 - 5,85 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 1,69 - 1,74 (m, 3 H). CLEM APCI  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 46)**



**Etapas 1:**

5 El **compuesto 10** (1,89 g, 7,5 mmol), y el **compuesto 29** (2,28 g, 9 mmol) y carbonato de cesio (6,11 g, 18,7 mmol) se combinaron en acetonitrilo (75 ml) y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La suspensión en bruto se añadió a salmuera (400 ml) y los sólidos resultantes de color óxido se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua. Los sólidos se secaron parcialmente, se recrystalizaron en acetonitrilo caliente (-200 ml) para proporcionar el **compuesto 436** (2,37 g, 75 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (dd, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,05 (td, *J* = 8,65, 3,24 Hz, 1 H), 6,69 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H). CLEM *m/z* 423/425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

10 El **compuesto 436** (450 mg, 1,06 mmol), **compuesto 137** (155 mg, 0,30 mmol), DIEA (0,578 ml, 3,32 mmol) y Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (43,3 mg, 0,083 mmol) se disolvieron en tolueno (40 ml) en una bomba de acero inoxidable y se calentó a 85 °C en una presión de CO de 0,4 MPa (4 bar) durante 15 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 437** (255 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 (s, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 10,20, 2,64 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,31, 5,79 Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,23 (s a, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 4,13 - 4,83 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,87 (s a, 3 H). CLEM *m/z* 474/476 [M+H]<sup>+</sup>.

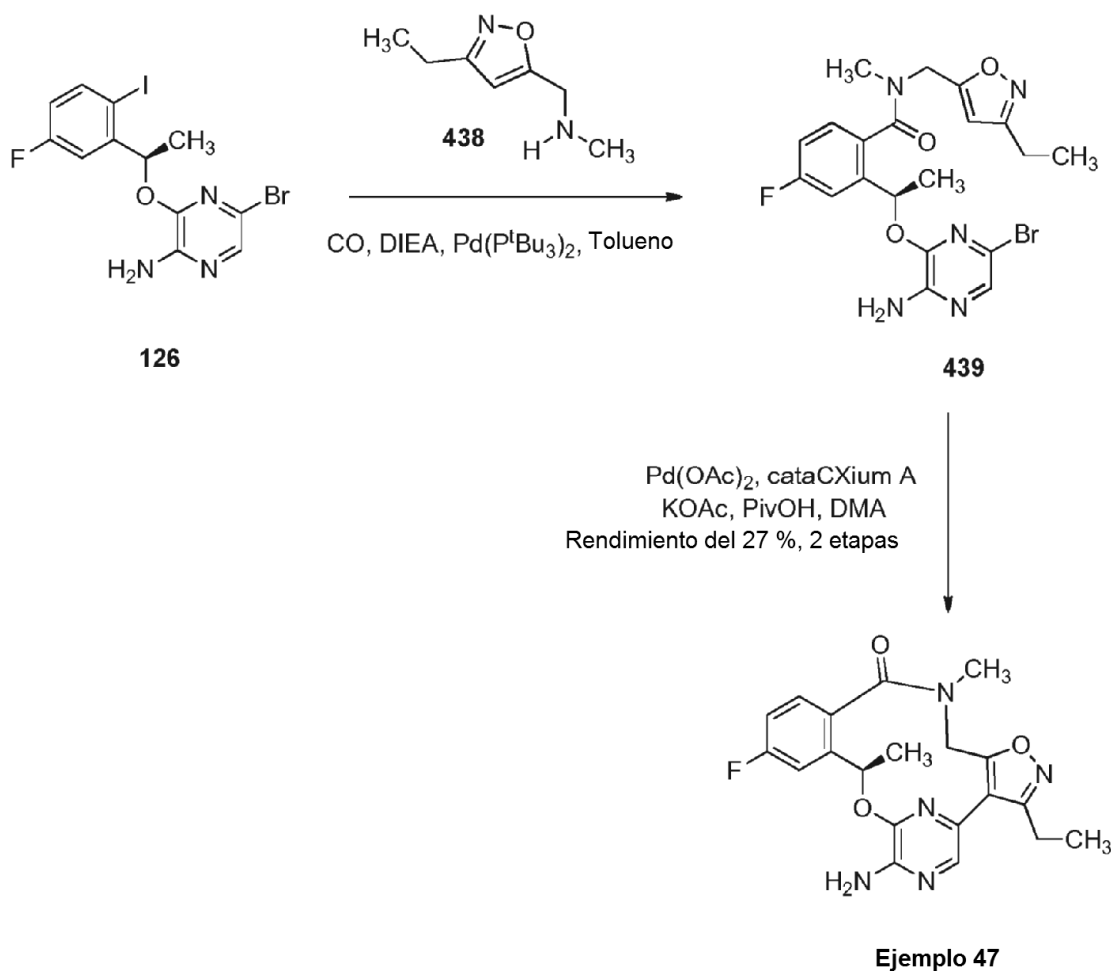
**Etapas 3:**

20 El **compuesto 437** (125 mg, 0,264 mmol), cataCXium A (29,2 mg, 0,079 mmol), acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmol), KOAc (130 mg, 1,32 mmol) y ácido piválico (8,1 mg, 0,079 mmol) se disolvieron en DMA (5,29 ml) en un vial de microondas. El vial se lavó abundantemente con nitrógeno, y se calentó en el microondas at 150 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y los sólidos se retiraron por filtración. El acuoso se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera. Los sólidos se combinaron con los orgánicos, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25-100 % 3:1 DCM en heptanos/MeOH al 5 % en EtOAc). La trituración del producto que contenía las fracciones con MTBE proporcionó el **Ejemplo 46** (36 mg, 35 %) en forma de un sólido incoloro como una mezcla de atropisómeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (s, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 2 H), 7,19 (td, *J* = 8,50, 2,64 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 5,57 (dd, *J* = 12,46, 1,64 Hz, 1 H), 5,10 (*d*, *J* = 12,59 Hz, 1 H), 4,23 - 4,50 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H). CLEM APCI *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una Chiralpak OD-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 35 °C a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/minutos dio Tr (Pico 1) = 4,85 minutos y Tr (Pico 2) = 5,79 minutos. **Ejemplo 46** (Pico del atropisómero 1): ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1 H), 7,37 - 7,56 (m, 2 H), 7,19 (td, J = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 5,57 (dd, J = 12,51, 1,64 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H).

**Ejemplo 46** (Pico del atropisómero 2): ee del 96 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,37 - 7,53 (m, 2 H), 7,19 (td, J = 8,53, 2,65 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 5,57 (dd, J = 12,38, 1,52 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 12,63 Hz, 1 H), 4,24 - 4,47 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 3 H).

10 **Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 47)**



**Etapas 1:**

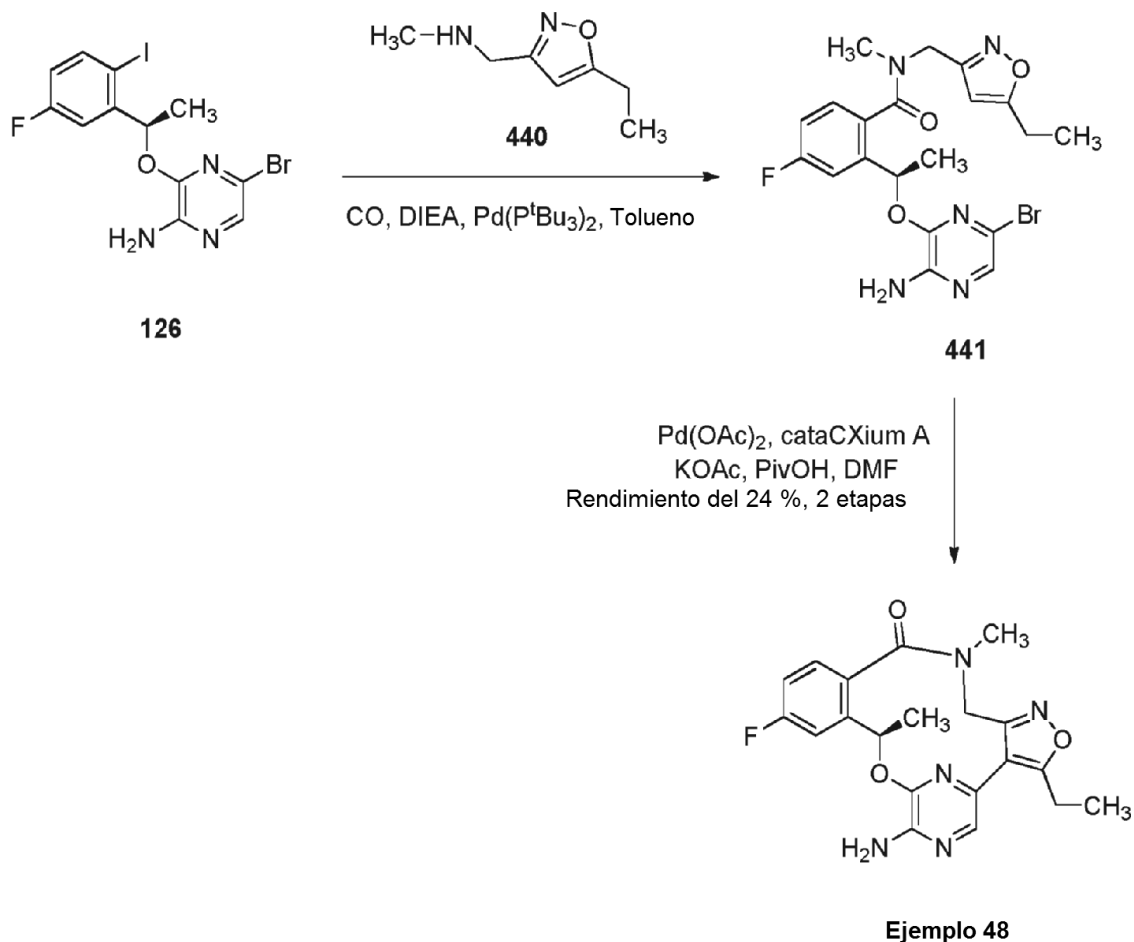
15 El **compuesto 126** (286 mg, 0,653 mmol), **compuesto 438** (115 mg, 0,653 mmol), DIEA (0,455 ml, 2,61 mmol), Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,9 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo del **compuesto 439** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 2:**

20 El **compuesto 439** (312 mg, 0,653 mmol), KOAc (320 mg, 3,26 mmol), ácido pívico (16,8 mg, 0,163 mmol) se combinaron en DMF (4,35 ml) y la solución se purgó nitrógeno. Después, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (14,6 mg, 0,065 mmol) y cataCXium A (48,4 mg, 0,131 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 45 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 47** (71 mg, 27 %) en forma de un sólido

incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 7,25 (m, 3 H), 7,08 (dt, *J* = 2,6, 8,2 Hz, 1 H), 6,30 - 6,22 (m, 1 H), 4,57 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,01 - 2,77 (m, 2 H), 1,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 398 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 48)**



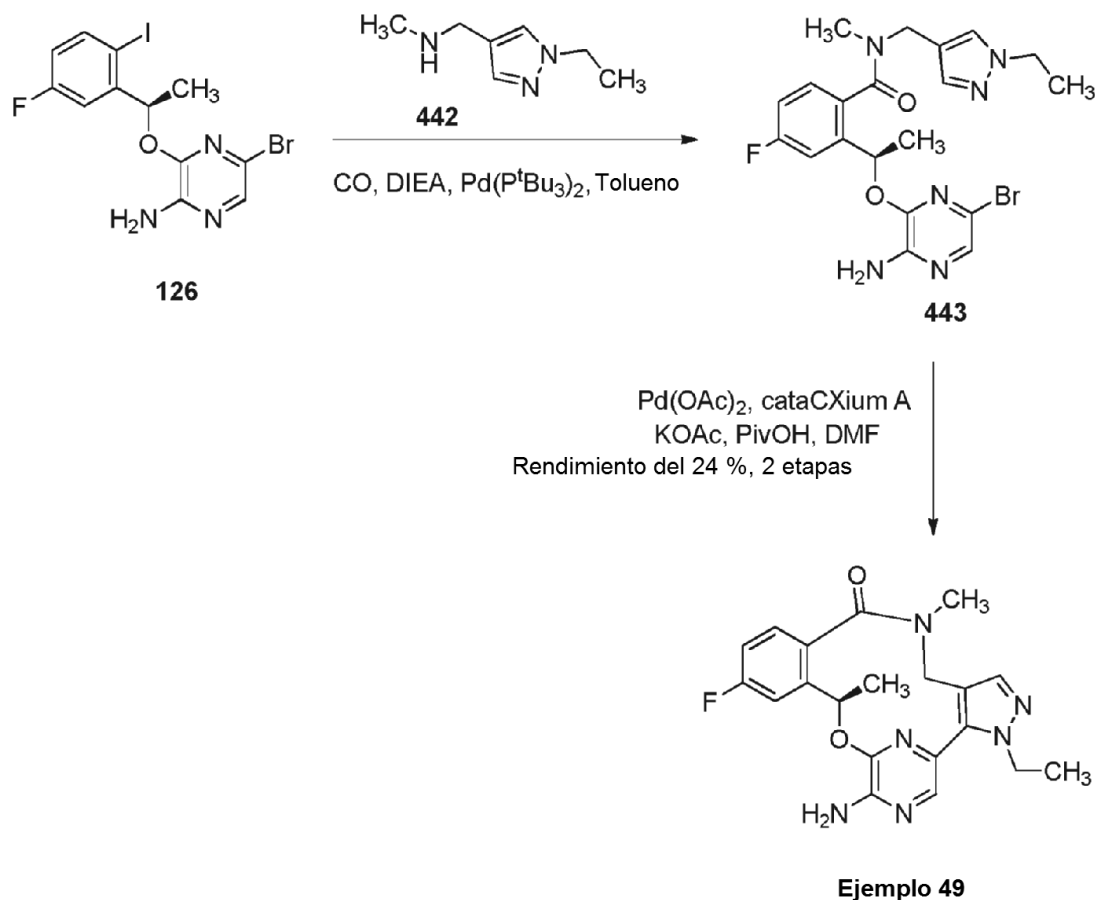
**Etapas 1:**

10 El **compuesto 126** (285 mg, 0,650 mmol), **compuesto 440** (115 mg, 0,650 mmol), DIEA (0,453 ml, 2,61 mmol), Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33,9 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo del **compuesto 441** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapas 2:**

15 El **compuesto 441** (311 mg, 0,650 mmol), KOAc (320 mg, 3,26 mmol), ácido píválico (16,8 mg, 0,163 mmol) se combinaron en DMF (5 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Después se añadieron, Pd(OAc)<sub>2</sub> (14,6 mg, 0,065 mmol) y cataCXium A (48,6 mg, 0,131 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 45 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 48** (62 mg, 24 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 5,5, 8,4 Hz, 1 H), 7,01 (dt, *J* = 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 6,16 - 6,03 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,67 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,95 - 2,75 (m, 2 H), 1,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 398 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(azeno)pirazolo[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 49)**

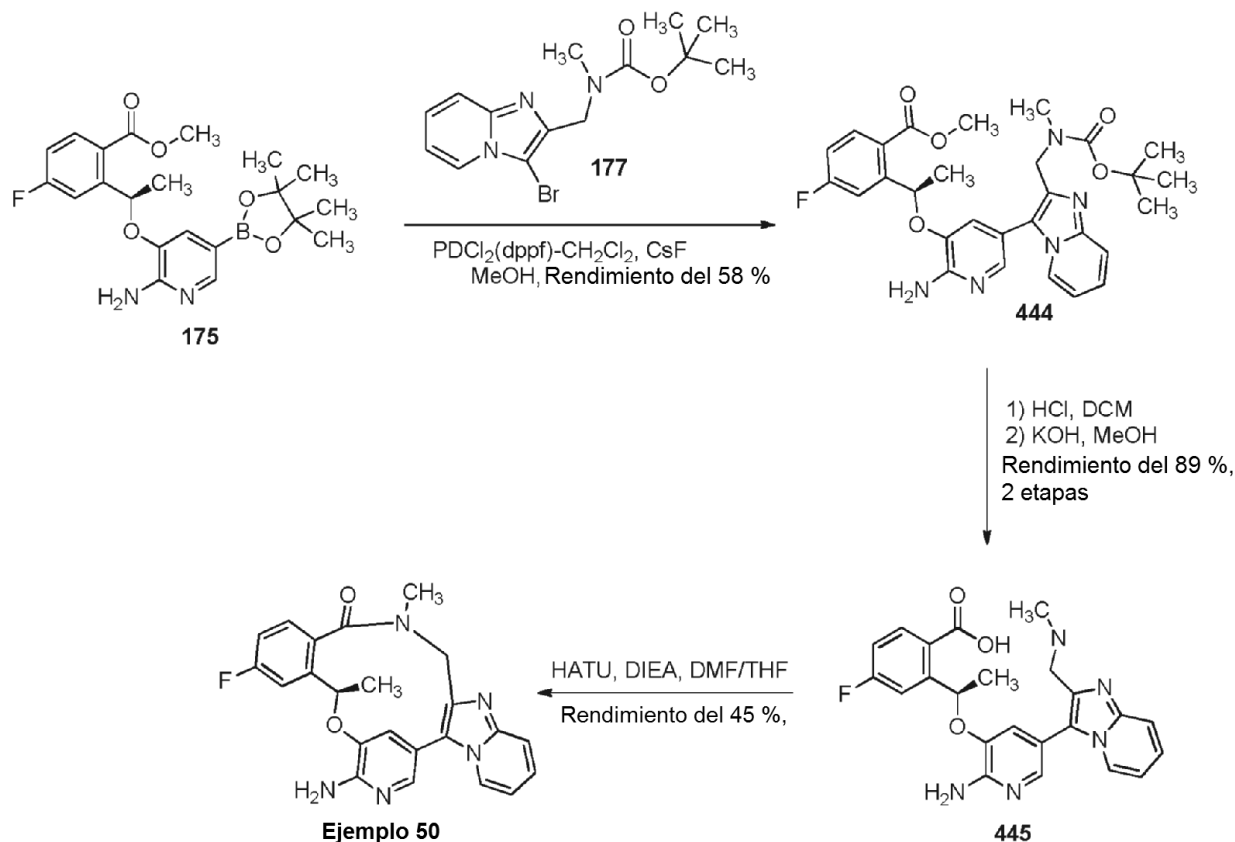
**Etapas 1:**

5 El **compuesto 126** (314 mg, 0,718 mmol), **compuesto 442** (100 mg, 0,718 mmol), DIEA (0,5 ml, 2,87 mmol), Pd ( $\text{P}^t\text{Bu}_3$ )<sub>2</sub> (37,5 mg, 0,072 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO, y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo del **compuesto 443** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

10 El **compuesto 443** (258 mg, 0,540 mmol), KOAc (265 mg, 2,7 mmol), ácido piválico (13,9 mg, 0,135 mmol) se combinaron en DMF (4 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Después se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (12,1 mg, 0,054 mmol) y cataCXium A (39,9 mg, 0,108 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 49** (52 mg, 24 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 2,6, 10,1 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 5,7, 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (dt, *J* = 2,6, 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2 H), 6,09 - 5,96 (m, 1 H), 4,20 - 4,13 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (5R)-8-amino-3-fluoro-5,19-dimetil-18,19-dihidro-7,11-(meteno)pirido-[2',1':2,3]imidazo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-20(5H)-ona (Ejemplo 50)**

**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 175** (355 mg, 0,852 mmol), **compuesto 177** (348 mg, 1,02 mmol) y CsF (388 mg, 2,56 mmol) en MeOH (10 ml) se purgó con nitrógeno antes de la adición de PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35,1 mg, 0,043 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 1 hora y después se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al volumen mínimo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %:NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %/DCM : EtOAc, 1:1) para proporcionar el **compuesto 444** (272 mg, 58 %) del producto en forma de una espuma naranja pálida. CLEM *m/z* 550 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

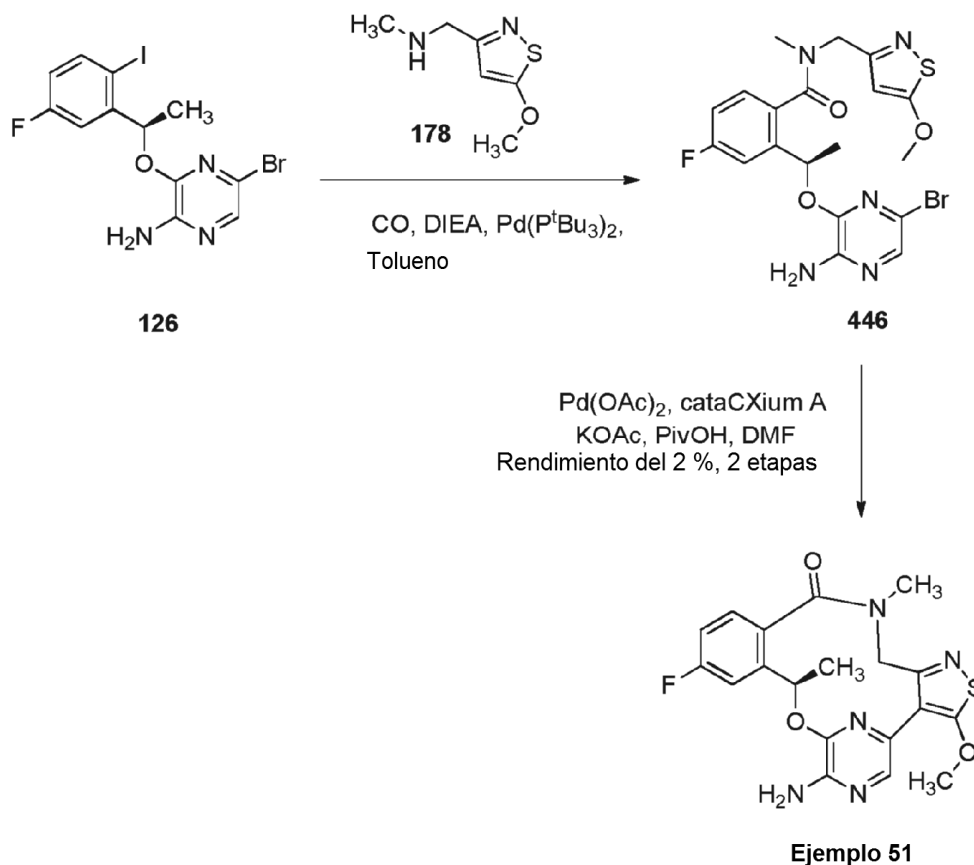
A una solución del **compuesto 444** (440 mg, 0,801 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió HCl (4 ml, 4 M en dioxano, 20 mmol). La mezcla se volvió rápidamente turbia y se formó una suspensión. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se separó a sequedad. El residuo se sometió a azeotropía con MTBE y se secó en un horno de vacío a ~50 °C. durante 1 hora para dar un sólido de color naranja pálido. El sólido se disolvió en MeOH (8 ml) y se añadió KOH sólido (378 mg, 6,74 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante una noche. El pH de la suspensión resultante se ajustó a 5-6 por adición gota a gota de HCl 6 N. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido de color pardo, que se secó en el horno de vacío a 50 °C durante 1 hora para proporcionar el **compuesto 445** (401 mg, 89 %), que se usó sin purificación.

**Etapas 3:**

A una solución de HATU (439 mg, 1,12 mmol) en DMF /THF(20 ml/4 ml) a 0 °C se le añadieron, en un modo gota a gota, una solución del **compuesto 445** (348 mg, 0,8 mmol) y DIEA (0,7 ml, 4 mmol) en DMF /THF (20 ml/4 ml). La adición tardó 35 minutos. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (400 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua, (2 x) y salmuera (1x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Metanol al 0-10 %/DCM:EtOAc 1:1). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para dar un residuo, que se trituró con MTBE para proporcionar el **Ejemplo 50** (164 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1 H), 7,79 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, *J* = 9,03, 6,76, 1,14 Hz, 1 H), 7,17 (td, *J* = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 6,94 (td, *J* = 6,82, 1,01 Hz, 1 H), 6,89 (d,

$J = 1,52$  Hz, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,62 - 5,82 (m, 1 H), 4,47 (d,  $J = 13,89$  Hz, 1 H), 4,31 (d,  $J = 13,89$  Hz, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 1,69 (d,  $J = 6,32$  Hz, 3 H). CLEM APCI  $m/z$  418  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]tiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 51)**



5

**Etapas 1:**

El **compuesto 126** (442 mg, 1,01 mmol), **compuesto 178** (197 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,704 ml, 4,04 mmol), Pd ( $\text{P}^t\text{Bu}_3$ )<sub>2</sub> (52,7 mg, 0,101 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo del **compuesto 446** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM APCI  $m/z$  497  $[M+H]^+$ .

10

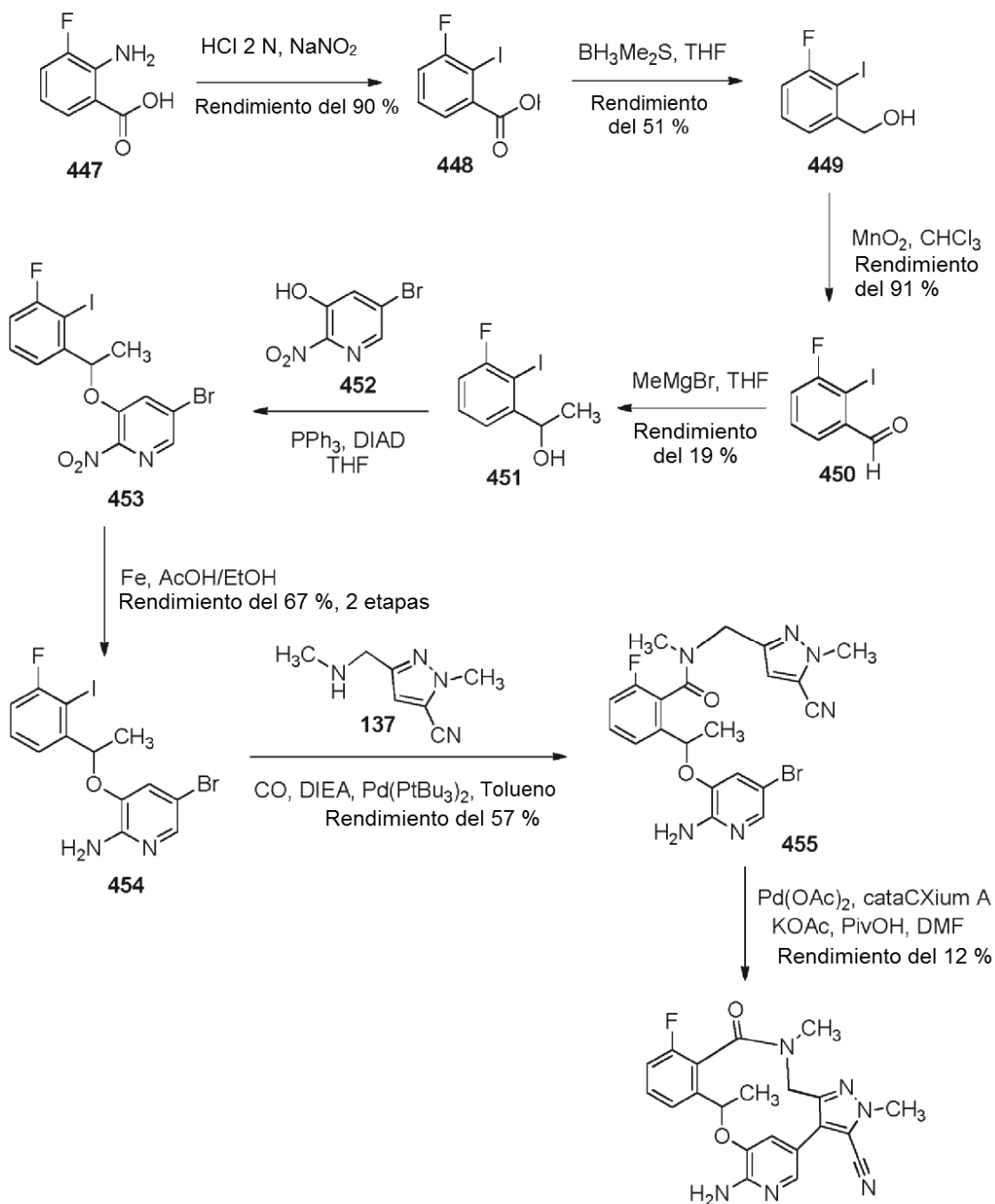
**Etapas 2:**

El **compuesto 446** (440 mg, 0,886 mmol), KOAc (435 mg, 4,43 mmol), ácido pívico (22,9 mg, 0,222 mmol) se combinaron en DMF (9 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron  $\text{Pd(OAc)}_2$  (20 mg, 0,089 mmol) y cataCXium A (65,4 mg, 0,177 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 60 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 51** (5,2 mg, 2 %) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,71 (s, 1 H), 7,51 (dd,  $J = 2,5, 10,1$  Hz, 1 H), 7,38 (dd,  $J = 5,8, 8,6$  Hz, 1 H), 7,14 (dt,  $J = 2,5, 8,6$  Hz, 1 H), 6,50 (s, 2 H), 5,99 - 5,85 (m, 1 H), 4,36 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 4,18 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 1,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3 H). CLEM APCI  $m/z$  416  $[M+H]^+$ .

15

20

**Preparación de 7-amino-14-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 52 y 53)**



## Ejemplos 52/53

## Etapa 1:

A una solución enfriada ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) del **compuesto 447** (2,5 g, 166 mmol) en HCl acuosa 2 N (32 ml) se le añadió una solución de  $\text{NaNO}_2$  (1,14 g, 16,1 mmol) en agua 16 ml, manteniendo la temperatura interna a  $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Después, esta solución se añadió gota a gota (manteniendo la T interna  $<10\text{ }^\circ\text{C}$ ), a una mezcla de KI (5,35 g, 32,2 mmol) y CuI (1,54 g, 8,06 mmol) en agua (16 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, y los sólidos resultantes se suspendieron en MTBE y se calentaron a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Los sólidos se filtraron de nuevo, después los filtrados se concentraron para dar el **compuesto 448** (3,86 g, 90 %) en forma de un sólido de color naranja.  $\text{RMN } ^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,51 (s a, 1 H), 7,53 - 7,44 (m, 2 H), 7,43 - 7,32 (m, 1 H).

## Etapa 2:

5 A una solución enfriada (0 °C) del **compuesto 448** (3,8 g, 14 mmol) en THF (30 ml) se le añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (28,6 ml, 1 M en THF, 28,6 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se calentó a 60 °C durante tres horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La reacción se extrajo con EtOAc (2 x), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptanos) para proporcionar el **compuesto 449** (1,82 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,42 (dt,  $J = 5,9, 7,9$  Hz, 1 H), 7,31 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,14 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 5,53 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 4,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2 H).

#### Etapa 3:

10 A una solución del **compuesto 449** (1,82 g, 7,22 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (40 ml) se le añadió  $\text{MnO}_2$  activado (3,77 g, 43,3 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche, se filtró a través de un vidrio de filtro, y se concentró para el **compuesto 450** (1,65 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,00 (s, 1 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,56 (m, 2 H).

#### Etapa 4:

15 A una solución enfriada (-78 °C) del **compuesto 450** (1,65 g, 6,6 mmol) en THF (33 ml) se añadió el  $\text{MeMgBr}$  (6,6 ml, 3 M en éter dietílico, 19,8 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se detuvo con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentró a una goma de color pardo anaranjado. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 451** (330 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,45 - 7,34 (m, 2 H), 7,13 (dt,  $J = 1,8, 7,9$  Hz, 1 H), 5,49 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 4,90 - 4,81 (m, 1 H), 1,27 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H).

#### Etapa 5:

25 A una solución del **compuesto 452** (302 mg, 1,38 mmol) y el **compuesto 451** (333 mg, 1,25 mmol) en THF (6 ml) se le añadió una solución de  $\text{PPh}_3$  (410 mg, 1,56 mmol) y DIAD (330 mg, 1,56 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 453** (379 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro. El material contenía el 10-15 % de DIAD reducido, pero se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,29 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,48 (dt,  $J = 5,9, 8,0$  Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2 H), 5,92 (c,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 1,61 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H).

#### Etapa 6:

30 Una mezcla del **compuesto 453** (379 mg, 0,811 mmol) y hierro (453 mg, 8,11 mmol) en AcOH/EtOH (5,4 ml/5,4 ml) se calentó a 80 °C. La reacción se completó después de 1,5 horas. Se añadió agua, y la reacción se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido. La reacción se extrajo con EtOAc (2 x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 454** (235 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 1 H), 7,32 (dd,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, 1 H), 7,20 (dt,  $J = 1,5, 8,1$  Hz, 1 H), 6,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 5,54 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 1,56 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H). CLEM m/z 436/438  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 7:

40 El **compuesto 454** (230 mg, 0,526 mmol), **compuesto 137** (103 mg, 0,552 mmol), DIEA (0,366 ml, 2,1 mmol),  $\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2$  (27,6 mg, 0,053 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción no se mostró completa, y se añadió  $\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2$  (27,6 mg, 0,053 mmol) de nuevo y la reacción se calentó a 85 °C en 0,4 MPa (4 bar) de CO durante un adicional de 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-75 %/heptano, después MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 455** (198 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### Etapa 8:

50 El **compuesto 455** (198 mg, 0,406 mmol), KOAc (199 mg, 2,03 mmol), ácido pivalico (10,5 mg, 0,102 mmol) se combinaron en alcohol *t*-amílico (6,44 ml) y agua (7,3  $\mu\text{l}$ ). La solución se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,6 mg, 0,025 mmol) y cataCXium A (18,9 mg, 0,0510 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 60 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **Ejemplo 52 y 53** en forma de una mezcla de enantiómeros (20 mg, 12 %), que se sometió a separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título.

55 La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk- 01 (R,R) (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 20 % en  $\text{CO}_2$  se mantuvo a 25 °C a

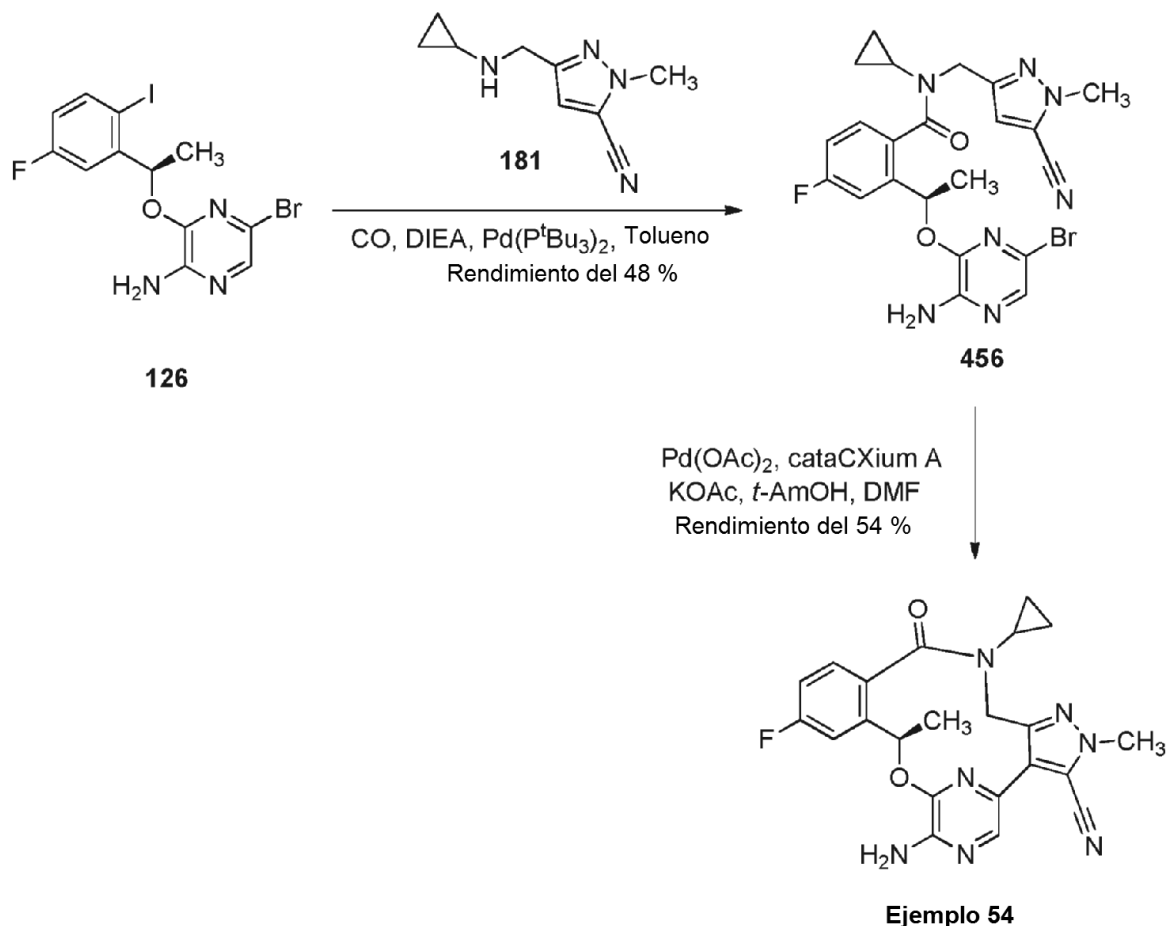


14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio  $Tr_{(Pico\ 1)} = 1,28$  minutos y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 1,78$  minutos.

**Ejemplo 52** (Pico 1): 5,56 mg, >ee del 99 %, rendimiento del 8,3 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,66 - 7,46 (m, 3 H), 7,22 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,55 (c,  $J = 5,9$  Hz, 1 H), 4,36 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1 H), 4,24 - 4,16 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,67 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  407  $[M+H]^+$ .

5 **Ejemplo 53** (Pico 2): 5,06 mg, ee del 90 %, rendimiento del 7,6 %. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 - 7,55 (m, 2 H), 7,54 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 5,55 (c,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 4,36 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1 H), 4,24 - 4,15 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 1,67 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H). CLEM ES  $m/z$  407  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-16-ciclopropil-12-fluoro-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 54)**



10

**Etapas 1:**

El **compuesto 126** (300 mg, 0,685 mmol), **compuesto 181** (146 mg, 0,685 mmol), DIEA (0,597 ml, 3,42 mmol), Pd ( $P^tBu_3$ ) $_2$  (36 mg, 0,069 mmol) se disolvieron en tolueno (20 ml) en un recipiente de acero inoxidable. El reactor se presurizó a 0,4 MPa (4 bar) de CO, y se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-75 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 456** (168 mg, 48 %) en forma de un sólido de color crema. RMN  $^1H$  (400 MHz, 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,63 - 7,50 (m, 2 H), 7,47 - 7,36 (m, 1 H), 7,14 (dt,  $J = 2,8, 8,6$  Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,41 (s a, 2 H), 6,17 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,74 - 4,48 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,83 (s a, 1 H), 1,59 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3 H), 0,57 (s a, 4 H).

15

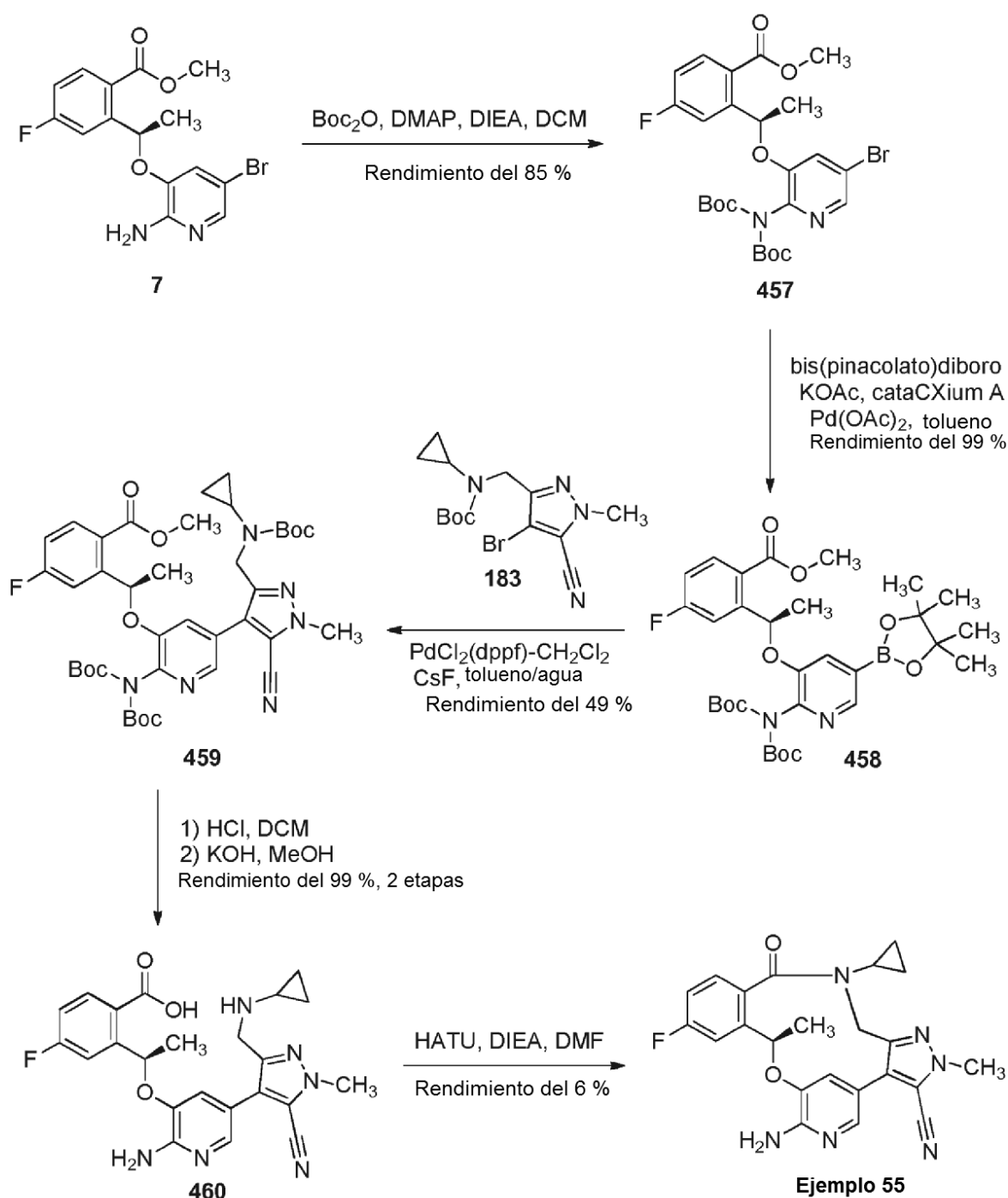
**Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 456** (165 mg), ácido pivalico (9,9 mg, 0,096 mmol) y KOAc (158 mg, 1,6 mmol) en *t*-AmOH (8,68 ml) con 1 gota de agua añadida se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron CataCXium A (35,5 mg, 0,096 mmol) y Pd(OAc) $_2$  (10,8 mg, 0,048 mmol) y el vial se calentó a 140 °C durante 1 hora en el microondas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se suspendieron en agua, se filtraron y se secaron en el horno de vacío para proporcionar el **Ejemplo 54** (75 mg, 54 %) en forma de un sólido de color crema. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,74 (s, 1 H), 7,47 (dd,  $J = 2,5, 10,1$  Hz, 1 H), 7,31 (dd,  $J = 5,8, 8,6$  Hz, 1 H), 7,12 (dt,  $J = 2,6, 8,5$  Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,16 - 6,05 (m, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 1 H), 4,22 - 4,15 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H),

25

2,16 - 2,06 (m, 1 H), 1,66 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3 H), 1,11 - 1,00 (m, 1 H), 0,97 - 0,84 (m, 1 H), 0,81 - 0,71 (m, 1 H), 0,70 - 0,61 (m, 1 H). CLEM APCI  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-16-ciclopropil-12-fluoro-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 55)**



5

#### Etapas 1:

A una solución del **compuesto 7** (30 g, 81,3 mmol) en DCM (325 ml) se le añadió DIEA (42,5 ml, 244 mmol), DMAP (1,99 g, 16,3 mmol) y  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (53,2 g, 244 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25%/heptano) proporcionó el **compuesto 457** (39,3 g, 85 %) en forma de una goma viscosa. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 30 °C,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,00 (dd,  $J = 5,9, 8,7$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 2 H), 6,38 - 6,26 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,55 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H), 1,38 (s, 18 H). CLEM APCI  $m/z$  469  $[M - \text{Boc}]^+$ .

10

**Etapa 2:**

Una mezcla del **compuesto 457** (22 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,8 g, 42,5 mmol) y KOAc (11,4 g, 116 mmol) en tolueno (260 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 30 min antes de la adición de cataCXium A (1,43 g, 3,86 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (434 mg, 1,93 mmol). La reacción se calentó a 100 °C usando un baño de aceite durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) proporcionaron el **compuesto 458** (24,9 g, 99 %) en forma de una goma viscosa de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 2 H), 6,38 (c, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 1,54 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 18 H), 1,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 12 H).

**Etapa 3:**

Una mezcla del **compuesto 458** (684 mg, 0,887 mmol), **compuesto 183** (315 mg, 0,887 mmol) y fluoruro de cesio (404 mg, 2,66 mmol) en tolueno/agua (6 ml/0,2 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno. Después, se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73 mg, 0,089 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) proporcionó el **compuesto 459** (332 mg, 49 %) en forma de un sólido vítreo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 5,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 2,8, 10,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 2 H), 6,35 (c, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,36 - 4,26 (m, 1 H), 4,18 - 4,10 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H), 1,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,43 (s, 18 H), 1,30 (s, 9 H), 0,61 - 0,35 (m, 4 H).

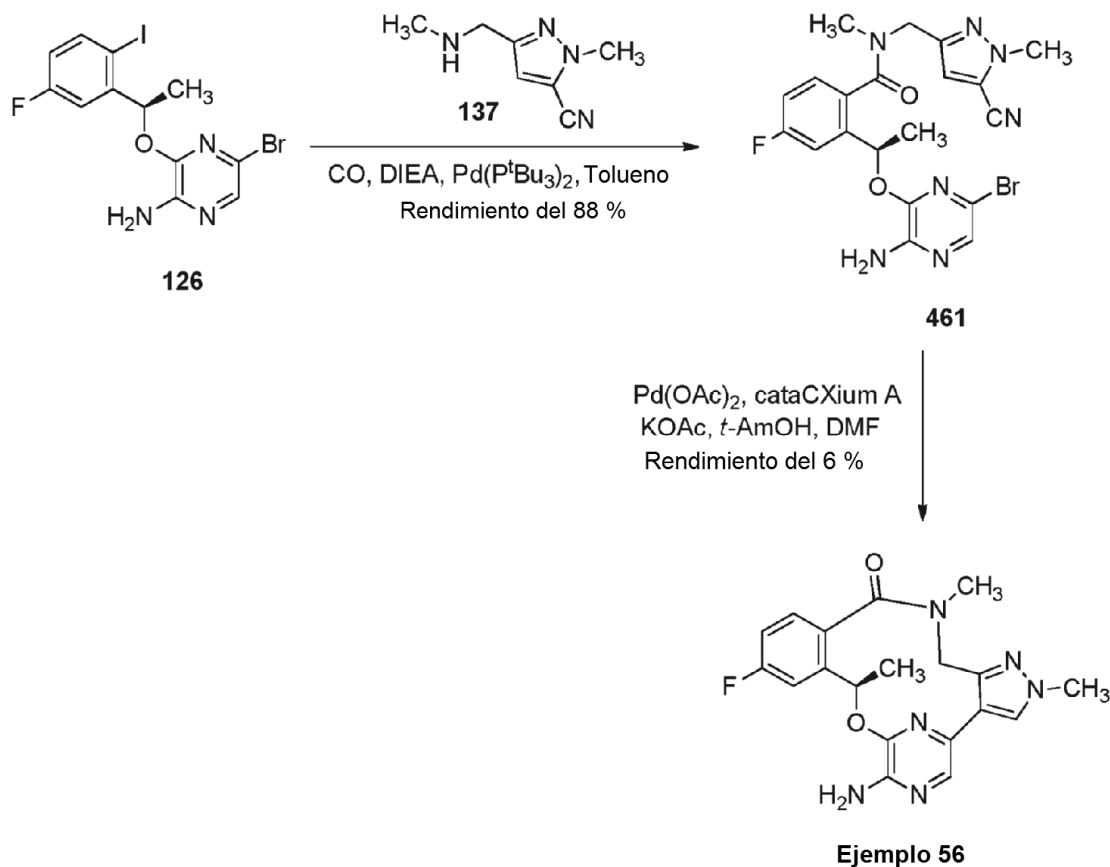
**Etapa 4:**

A una solución enfriada (0 °C) del **compuesto 459** (330 mg, 0,431 mmol) en DCM (2,16 ml) se le añadió HCl (2,16 ml, 4 M en dioxano, 8,63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió KOH (0,242 g, 4,31 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 48 horas. Después de enfriarse a 0 °C, la reacción se neutralizó con HCl concentrado. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró y se secó en el horno de vacío. Este residuo se disolvió en metanol, se filtró de nuevo, se concentró y se secó para proporcionar el **compuesto 460** (272 mg, 99 %), que se usó sin purificación adicional. CLEM APCI *m/z* 451 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5:**

A una solución enfriada (0 °C) de HATU (186 mg, 0,474 mmol) en DMF (8,5 ml) se le añadieron, de una manera gota a gota, una solución del **compuesto 460** (200 mg, 0,431 mmol) y DIEA (375 µl, 2,16 mmol) en DMF (8,5 ml). Una vez finalizada la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 14 horas. Después, la reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x) y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25-100 %/heptano). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y se suspendieron en agua. Los sólidos se filtraron y se secaron en el horno de vacío durante una noche para proporcionar el **Ejemplo 55** (11 mg, 6 %) en forma de un sólido de color crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (dd, *J* = 2,6, 10,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (dt, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 5,86 - 5,70 (m, 1 H), 4,47 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,06 - 3,98 (m, 4 H), 2,40 - 2,23 (m, 1 H), 1,69 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,19 - 1,08 (m, 1 H), 0,99 - 0,87 (m, 1 H), 0,79 (td, *J* = 7,2, 14,5 Hz, 1 H), 0,75 - 0,64 (m, 1 H). CLEM APCI *m/z* 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 56)**

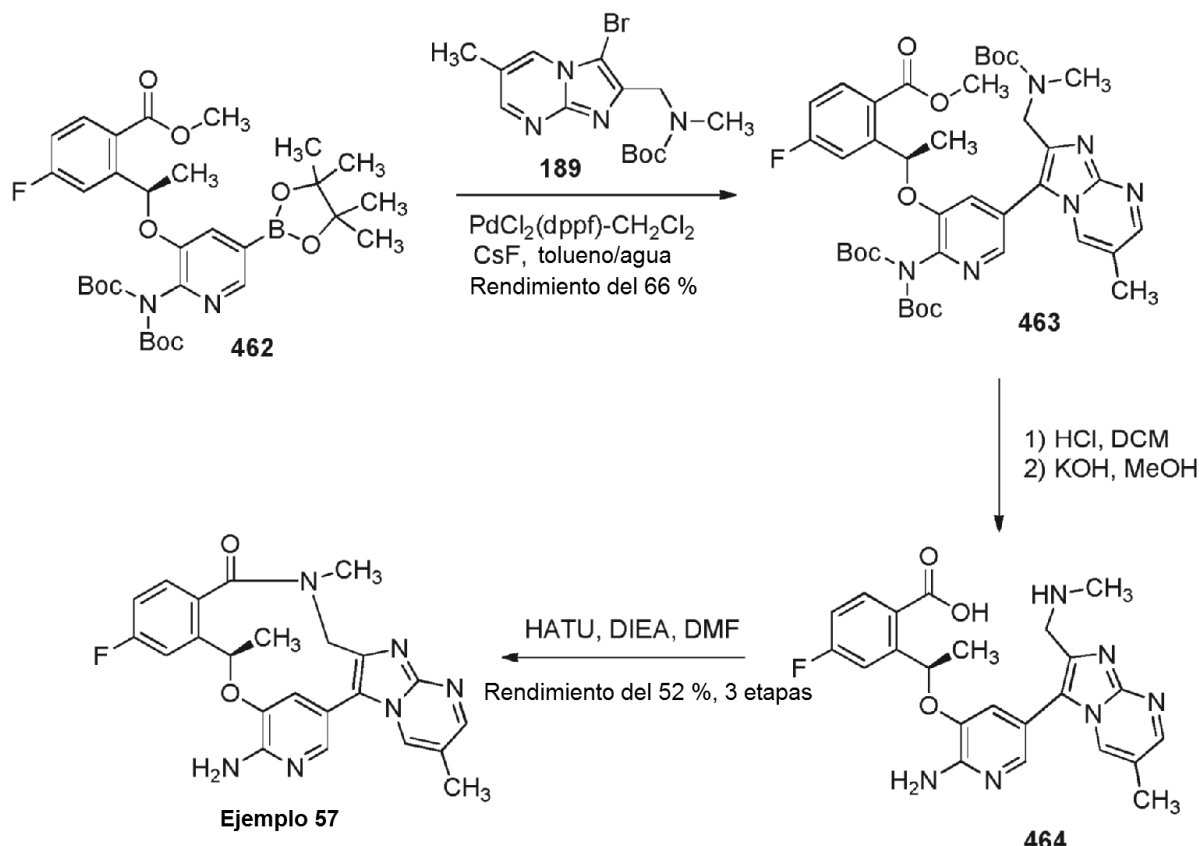
**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 126** (8,5 g, 19 mmol), **compuesto 137** (3,69 g, 19,8 mmol), DIEA (13,5 ml, 77,6 mmol) y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,01 g, 1,94 mmol) en tolueno (320 ml) se calentó a 85 °C en una presión de 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 4 horas. La reacción se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 461** (8,25 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM APCI *m/z* 488/490 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

El **compuesto 461** (10,23 g, 20,95 mmol), KOAc (10,3 g, 105 mmol), cataCXium A (968 mg, 2,62 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (294 mg, 1,31 mmol) se combinaron con alcohol *t*-amílico (300 ml) en un recipiente de acero inoxidable de 500 ml. La reacción se cerró herméticamente, y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, y el recipiente se abrió. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-6 %/EtOAc) para proporcionar el **Ejemplo 56** (415 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 6,97 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H), 6,07 (dd, *J* = 6,57, 1,77 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,60 (d, *J* = 13,39 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J* = 13,14 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 1,38 (d, *J* = 12,38 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 383 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (5R)-8-amino-3-fluoro-5,14,19-trimetil-18,19-dihidro-7,11-(meteno)-pirimido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecin-20(5H)-ona (Ejemplo 57)**

**Etapas 1:**

El **compuesto 462** (489 mg, 0,56 mmol), **compuesto 189** (197 mg, 0,56 mmol), fluoruro de cesio (253 mg, 1,66 mmol) se combinaron en tolueno/agua (3,7 ml/370  $\mu$ l) y se lavó abundantemente con nitrógeno a través de la mezcla. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45,7 mg, 0,056 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 14 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) proporcionó el **compuesto 463** (280 mg, 66 %) en forma de una goma viscosa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,97 (dd, *J* = 6,2, 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,41 - 6,30 (m, 1H), 4,45 - 4,25 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 18H), 1,30 (s a, 9H).

**Etapas 2:**

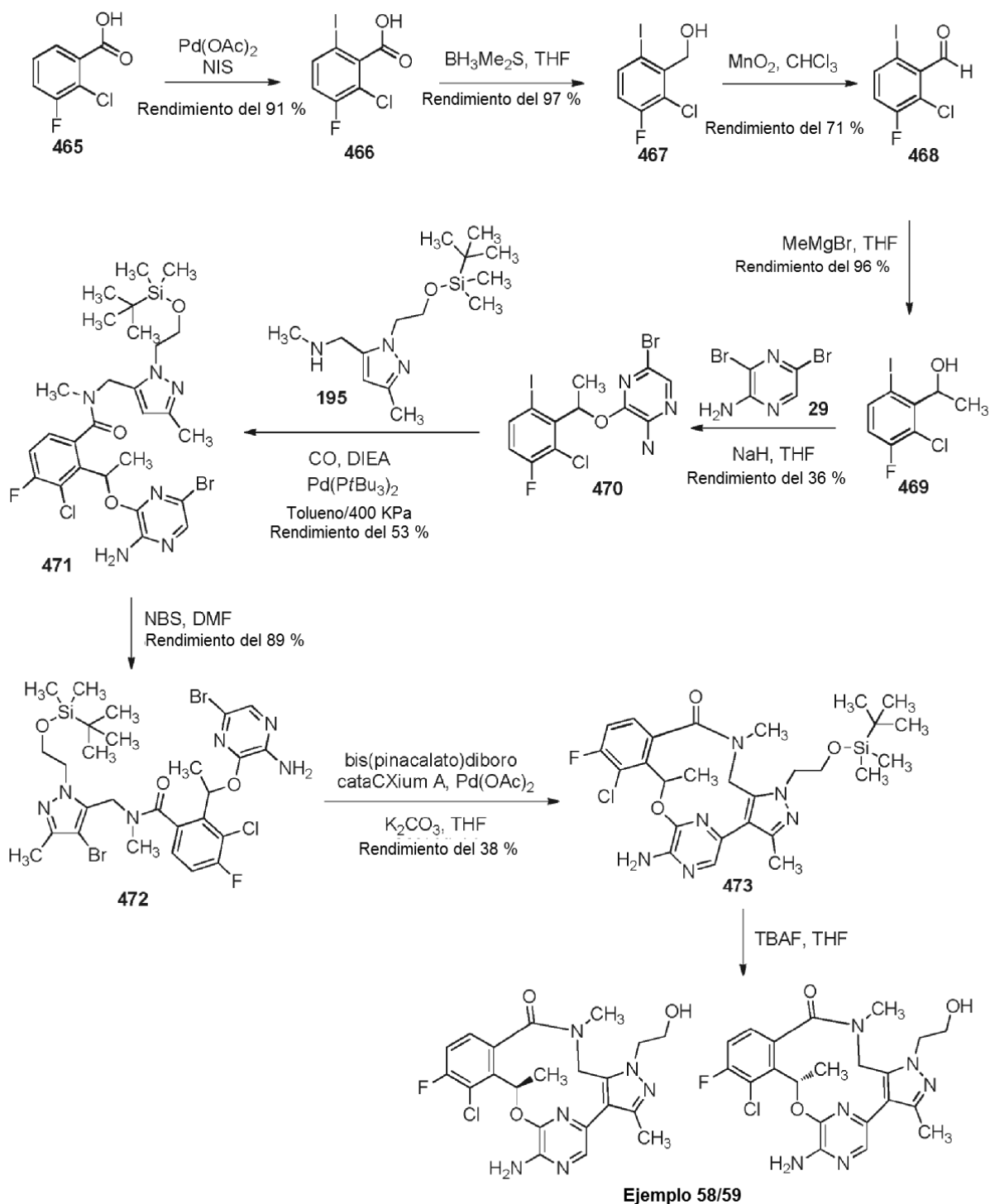
El **compuesto 463** (280 mg, 0,37 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió HCl (2 ml, 4 M en dioxano, 7,32 mmol). La reacción se agitó durante 38 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró, el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió KOH (0,205 g, 3,66 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas, se enfrió y se neutralizó con HCl concentrado. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró y se secó durante una noche en el horno de vacío para proporcionar el **compuesto 307** en forma de un sólido de color pardo anaranjado, que se usó sin purificación adicional.

**Etapas 3:**

A una solución enfriada (0 °C) de HATU (158 mg, 0,403 mmol) en DMF (7,3 ml) se le añadió una solución del **compuesto 464** (165 mg, 0,366 mmol) y DIEA (0,319 ml, 1,83 mmol en DMF (7,3 ml)). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 x), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25-100 %/heptano después MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **Ejemplo 57** (83 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,79 (dd, *J* = 1,2, 2,1 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 2,6, 10,3 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 5,8, 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (dt, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 6,22 (s, 2H), 5,73 - 5,63 (m, 1 H), 4,50 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 3,06 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 433 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de (10R)-7-amino-11-cloro-12-fluoro-1-(2-hidroxietil)-3,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-

(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-15(10H)-ona/(10*S*)-7-amino-11-cloro-12-fluoro-1-(2-hidroxietil)-3,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 58 y 59)



## 5 Etapa 1:

Se añadió  $\text{Pd(OAc)}_2$  (642 mg, 2,86 mmol) a una solución desgasificada del **compuesto 465** (4,99 g, 28,61 mmol) y NIS (7,08 g, 31,5 mmol) en DMF (143 ml). La solución resultante se agitó a 100 °C durante 24 horas. La reacción se filtró, se diluyó con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera (2 x) y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La solución se filtró, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 466** (7,9 g, 91 %) en forma de un sólido de

color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (dd, *J* = 4,58, 8,74 Hz, 1 H), 7,00 (t, *J* = 8,56 Hz, 1 H).

#### Etapa 2:

A una solución del **compuesto 466** (7,26 g, 24,16 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió una solución de BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (5,32 ml, 10 M en THF, 53,2 mmol) en una manera gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después se sometió en refugio durante una noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se elevaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 467** (6,7 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (dd, *J* = 5,07, 8,74 Hz, 1 H), 6,90 (t, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 6,97 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 7,03 Hz, 1 H).

#### Etapa 3:

A una solución del **compuesto 467** (6,67 g, 23,35 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (60 ml) se le añadió MnO<sub>2</sub> activado (135 g, 140 mmol) y la reacción se sometió a reflujo (70 °C) durante 18 horas. La reacción no se completó y se añadió una porción adicional de MnO<sub>2</sub> (9 g) y CHCl<sub>3</sub> (5 ml). La reacción se sometió a reflujo durante un adicional de 12 horas. La reacción se enfrió, se filtró y los sólidos se lavaron con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 468** (4,73 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 4,77, 8,68 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J* = 8,44 Hz, 1 H).

#### Etapa 4:

A una solución del **compuesto 468** (4,72 g, 16,59 mmol) en THF seco (70 ml) se le añadió MeMgBr (6,08 ml, 3 M en éter dietílico, 18,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 469** (4,8 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (dd, *J* = 5,26, 8,68 Hz, 1 H), 6,81 (t, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 5,39 (dd, *J* = 6,97, 8,93 Hz, 1 H), 2,85 (s, 1 H), 1,62 (d, *J* = 6,85 Hz, 3H).

#### Etapa 5:

A una solución del alcohol **469** (4,76 g, 15,85 mmol) en THF (16 ml) se le añadió NaH (697 mg, 17,4 mmol, dispersión al 60 %). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se añadió la pirazina **29** (3,81 g, 15,1 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La trituración con éter dietílico proporcionó el **compuesto 470** (2,8 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/heptano). La trituración del producto que contenía fracciones con éter dietílico proporcionó un segundo cultivo del **compuesto 470** (2,7 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71-7,86 (m, 1 H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 8,72 Hz, 1H), 6,47-6,60 (m, *J* = 6,10 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 1,80 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H).

#### Etapa 6:

El **compuesto 470** (2,97 g, 6,29 mmol), el pirazol **195** (1,87 g, 6,61 mmol), DIEA (4,39 ml, 25,2 mmol) y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (161 mg, 0,315 mmol) se combinaron en tolueno (63 ml) en un recipiente de acero inoxidable. La reacción se calentó a 85 °C en una presión de 0,4 Mpa (4 bar) de CO durante 16 horas. Después, el recipiente se dejó enfriar y la reacción se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % /heptano) para proporcionar el **compuesto 471** (2,2 g, 53 %) en forma de una goma viscosa. CLEM APCI *m/z* 655/660 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 7:

A una solución enfriada con hielo del **compuesto 471** (500 mg, 0,762 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NBS (137 mg, 0,762 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El orgánico se separó, se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 472** (498 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM APCI *m/z* 737/740 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 8:

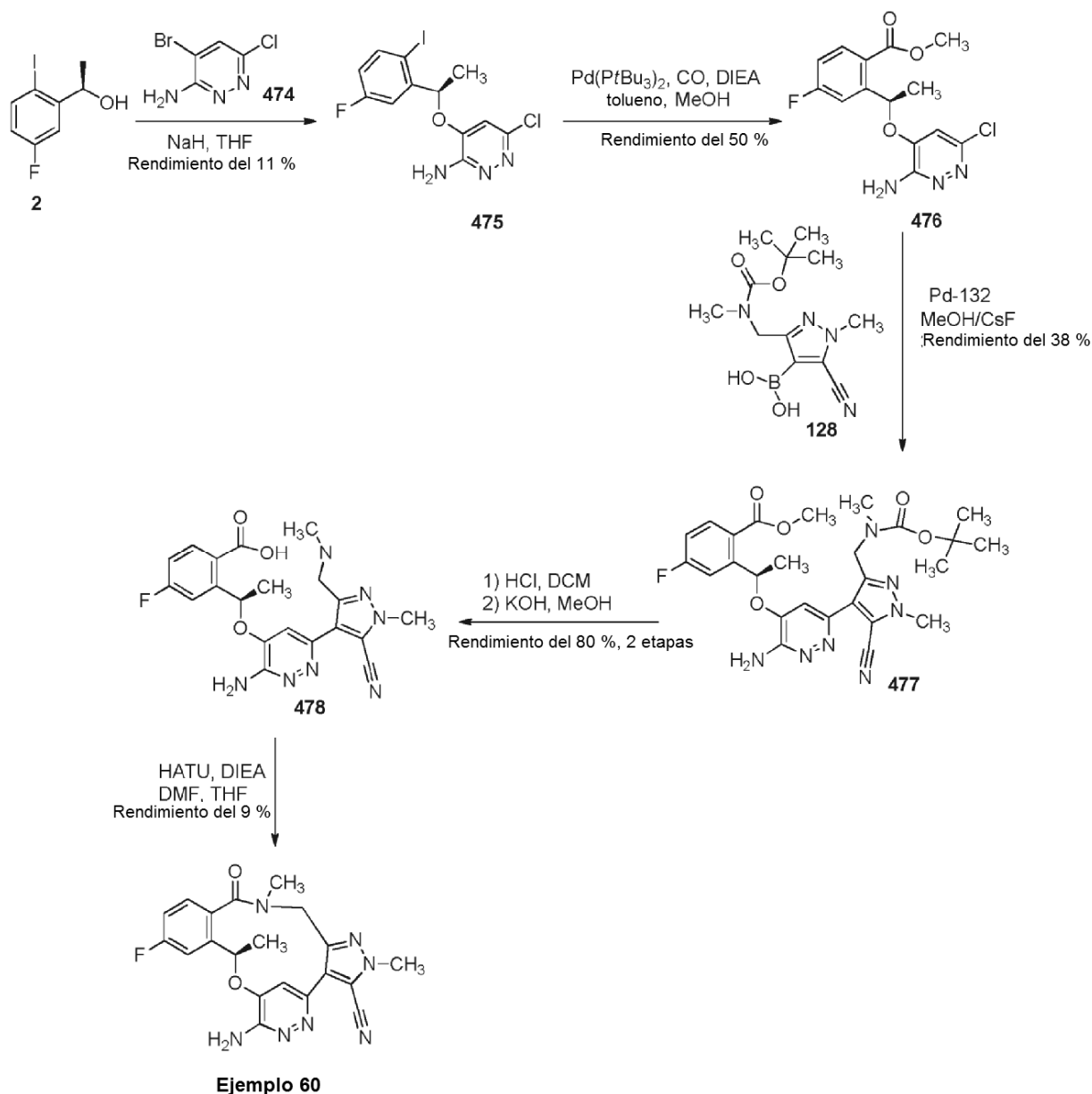
A una solución del **compuesto 472** (400 mg, 0,544 mmol), bis(pinacolato)diboro (414 mg, 1,63 mmol) en THF

(5,5 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  anhidro (376 mg, 2,72 mmol). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno, y después se añadió cataCXium A (50,3 mg, 0,136 mmol) seguido de  $Pd(OAc)_2$  (15,3 mg, 0,068 mmol). La reacción se purgó de nuevo, y se agitó a 80 °C durante 7 horas. La reacción se completó al 50 % y se añadió una porción adicional de  $Pd(OAc)_2$  (15,3 mg, 0,068 mmol) seguido del purgado con nitrógeno. La reacción se calentó a 80 °C durante otras 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se filtró, se concentró, y el residuo se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 473** (120 mg, 38 %, 80 % puro) en forma de una goma amarilla. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM APCI  $m/z$  575/578  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 9:

- 10 A una solución del **compuesto 473** (120 mg, 0,209 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (0,209 ml, 1 M en THF, 0,209 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para proporcionar 155 mg de material puro al 80 % en forma de una mezcla, que se siguió de separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Welk-01 (*R, R*) (columna de 4,6 mm x 150 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 40 % en  $CO_2$  se mantuvo a 25 °C a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio  $Tr_{(Pico\ 1)} = 2,62$  minutos y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 3,61$  minutos.
- 15 **Ejemplo 58** (Pico 1): 13,7 mg, >ee del 99 % (-), rendimiento del 13 %. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,58 (s, 1 H), 7,35-7,48 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,08-6,16 (m,  $J = 7,00$  Hz, 1 H), 4,78-4,89 (m, 1 H), 4,60 (d,  $J = 14,43$  Hz, 1H), 4,14-4,40 (m, 3H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (d,  $J = 6,97$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  461/464  $[M+H]^+$ .
- 20 **Ejemplo 59** (Pico 2): 13,9 mg, ee del 97 % (+), rendimiento del 13 %. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,57 (s, 1 H), 7,35-7,49 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,12 (c,  $J = 6,72$  Hz, 1 H), 4,78-4,91 (m, 1 H), 4,60 (d,  $J = 14,43$  Hz, 1 H), 4,15-4,38 (m, 3H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,71 (dd,  $J = 4,03, 7,46$  Hz, 1 H), 2,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (d,  $J = 6,85$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  461/464  $[M+H]^+$ .
- 25 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,6,11]benzoxatriazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 60)**



**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 2** (2,55 g, 9,6 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió NaH (384 mg, 9,6 mmol, dispersión al 60 %). Después de agitarse a 0 °C durante 30 minutos y dejarse calentar a temperatura ambiente, se añadió la piridazina **474** (2 g, 9,6 mmol). Después, la mezcla de color pardo oscuro se agitó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en DCM. Los extractos orgánicos se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por dos cromatografías en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-100 %/heptanos, seguido de EtOAc al 10-75 %/heptanos) para proporcionar el **compuesto 475** (451 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (dd, 1 H) 7,44 (dd, >10,11, 3,03 Hz, 1 H) 7,02 (td, >8,46, 3,03 Hz, 1 H) 6,62 (s, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 5,40 - 5,72 (m, 1 H) 1,57 (d, >6,32 Hz, 3 H).

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 475** (756 mg, 1,92 mmol) y DIEA (1,27 ml, 7,3 mmol) en tolueno (18 ml) y metanol (4 ml) en un recipiente de acero inoxidable se añadió Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (47 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó a 85 °C en una presión de 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 16 horas. El residuo se concentró y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-75 %/heptano). Las fracciones que contenían el producto se trituraron con MTBE y se filtraron. Los sólidos se lavaron con MTBE caliente. La evaporación del filtrado proporcionó el **compuesto 476** (314 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (dd, 1 H) 7,59 (dd, J = 10,36, 2,78 Hz, 1 H) 7,30 (td, J = 8,46, 2,78 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 6,35 (c, J = 5,98 Hz,

1 H) 3,90 (s, 3 H) 1,62 (d, J = 6,32 Hz, 3 H).

### Etapa 3:

5 A la solución metanólica del **compuesto 476** (9 ml, 1,3 mmol) se le añadieron el **compuesto 128** (204 mg, 0,626 mmol) y CsF (400 mg, 2,6 mmol). Después, la mezcla se desgasificó y se añadió Pd-132 (22 mg, 0,031 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. La CLEM indicó el consumo del ácido borónico, pero la reacción no se completó. Se añadieron cantidades adicionales de la solución de ácido borónico (2 ml, 0,288 mmol), fluoruro de cesio (400 mg, 2,6 mmol) y Pd-132 (22 mg, 0,031 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante un adicional de 30 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc/salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA al 10-100 %/heptano seguido de MeOH al 5 %/EtOAc) para proporcionar el **compuesto 477** (128 mg, 38 %) en forma de un sólido tipo espuma después de la trituración con MTBE. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97 (dd, J = 8,69, 5,92 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 10,32, 2,77 Hz, 1 H) 7,23 (td, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,39 - 6,54 (m, 1 H) 6,30 (s, 2 H) 4,48 - 4,62 (m, 1 H) 4,36 (d, J = 15,86 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 1,69 (d, J = 6,29 Hz, 3 H) 1,26 (s, 9 H).

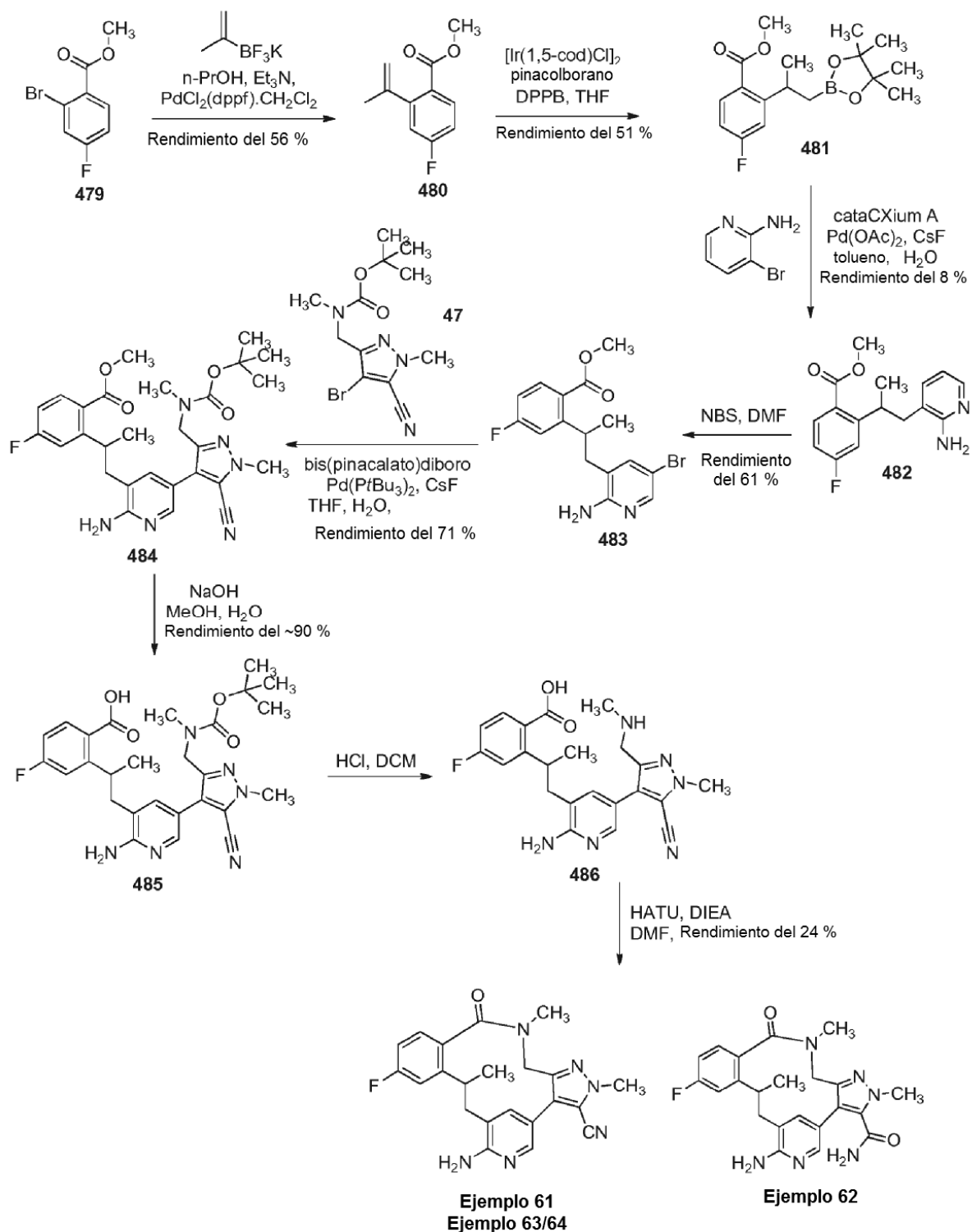
### 15 Etapa 4:

20 A una solución del **compuesto 477** (155 mg, 0,287 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió HCl (1,5 ml, 4 M en dioxano, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con MTBE, se concentró y se secó a 50 °C en el horno de vacío durante 1 hora. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió KOH (136 mg, 2,41 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 8 horas. La suspensión se dejó enfriar y se neutralizó con HCl 6 N. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, se concentró y se secó a 50 °C en el horno de vacío para proporcionar el **compuesto 478** (122 mg, pureza del 70-80 % por CLEM) en forma de un sólido de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

### Etapa 5:

25 A una solución de HATU (158 mg, 0,402 mmol) en DMF (7 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 478** (122 mg, 0,287 mmol) y DIEA (0,3 ml, 1 mmol) en DMF/THF (7 ml/1,4 ml). La adición tardó 50 minutos. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturado (400 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x) y los orgánicos se lavaron con agua (2 x) y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM:EtOAc 1:1) para proporcionar el **Ejemplo 60** (10 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 - 7,68 (m, 2 H) 7,15 - 7,31 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,49 (s a, 2 H) 5,61 - 5,88 (m, 1 H) 4,50 (d, J = 14,43 Hz, 1 H) 4,29 (d, J = 14,55 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 1,71 (d, J = 5,75 Hz, 3 H). CLEM APCI m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahidro-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-d][2,8]benzodiazacicotetradecin-3-carbonitrilo/7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahidro-8,4-(meteno)pirazolo[3,4-d][2,8]benzodiazacicotetradecin-3-carboxamida (Ejemplo 61 y 62)**

**Etapas 1:**

5 Se añadieron trietilamina (13 ml, 9,44 g, 93,3 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (18,0 g, 121,6 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,38 g, 1,70 mmol) a una solución del **compuesto 479** (21,8 g, 93,6 mmol) en n-propanol (640 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 17 horas. El análisis TLC (2-butanona al 10 % en heptano) mostró el material de partida restante y se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,69 g, 0,84 mmol) y se continuó calentando durante unas 4 horas adicionales. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró a ~100 ml al vacío y se diluyó con EtOAc (400 ml) antes de lavarse con HCl 1 M (250 ml) y salmuera (250 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (100 ml) y este se lavó con salmuera (75 ml). Las capas orgánicas combinadas

se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna (1500 ml sílice, EtOAc al 4 % en heptano) dio el producto deseado (8,63 g, 47 %) en forma de un líquido incoloro, contaminado con 4-fluorobenzoato de metilo (<10 %), y una mezcla del producto deseado y el material de partida (5,05 g) también contaminado con 4-fluorobenzoato de metilo. La purificación adicional por cromatografía en columna (500 ml sílice, EtOAc al 4 % en heptano) dio un adicional de 1,60 g (9 %) del producto deseado contaminado con 4-fluorobenzoato de metilo (<10 %). El producto se purificó adicionalmente por destilación Kugelrohr, descartando la ejecución anterior (70 °C, 4 mmHg), y después incrementando la temperatura a 95 °C para recoger el **compuesto 480** (95 % de recuperación) que contenía <5 % de 4-fluorobenzoato de metilo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 8,7, 5,9$  Hz, 1 H) 6,99 (ddd,  $J = 8,6, 8,0, 2,6$  Hz, 1 H) 6,93 (dd,  $J = 9,4, 2,6$  Hz, 1H) 5,12 (p,  $J = 1,6$  Hz, 1H) 4,85 (dc,  $J = 1,8, 0,9$  Hz, 1 H) 3,85 (s, 3H) 2,07 (t,  $J = 1,2$  Hz, 3H). CLEM  $m/z$  195  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 2:

Se agitaron  $[\text{Ir}(1,5\text{-cod})\text{Cl}]_2$  (751 mg 1,11 mmol) y DPPB (944 mg 2,21 mmol) en THF (100 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos para dar una solución de color amarillo transparente. Se añadió el **compuesto 480** (8,6 g, 44,28 mmol) en THF (10 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió pinacolborano (7,95 ml, 53,1 mmol) en THF (20 ml) de una manera gota a gota, y la solución de color amarillo turbia se agitó durante 48 horas. La reacción se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 0-100 %/heptano) para dar el **compuesto 481** en forma de un aceite incoloro (7,2 g, 51 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (dd,  $J = 8,68, 6,11$  Hz, 1H) 7,10 (dd,  $J = 10,70, 2,63$  Hz, 1H) 6,87 (dt,  $J = 1,00$  Hz, 1H) 3,84 - 3,99 (m, 4H) 1,29 (d,  $J = 1,00$  Hz, 3H), 1,13 (d,  $J = 1,00$  Hz, 14H). CLEM APCI  $m/z$  323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 3:

Al **compuesto 481** (5,7 g, 17,69 mmol) y 2-amino-3-bromopiridina (6,12 g, 35,40 mmol) en tolueno (300 ml) y agua (60 ml) se le añadieron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (248 mg, 1,11 mmol) y cataCXium A (793 mg, 2,21 mmol) seguido de CsF (6,72 g, 44,20 mmol). La mezcla de reacción bifásica se agitó a 120 °C durante 48 h. La CLEM indicó solo el 20 % de conversión al producto deseado. La reacción se enfrió y la capa orgánica se extrajo. El acuoso se extrajo adicionalmente con DCM, y los orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 0-75 %/heptano) para dar el **compuesto 482** en forma de un aceite de color pardo (401 mg, 8 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (dd,  $J = 5,01, 1,71$  Hz, 1H) 7,91 (dd,  $J = 8,80, 6,11$  Hz, 1H) 7,15 - 7,23 (m, 2H) 6,97 (ddd,  $J = 8,68, 7,70, 2,57$  Hz, 1H) 6,58 (dd,  $J = 7,21, 5,01$  Hz, 1 H) 5,21 (s a, 2H) 4,04-4,17 (m, 1 H) 3,90 (s, 3H) 3,01 (dd,  $J = 13,88, 4,34$  Hz, 1H) 2,33 (dd,  $J = 13,88, 11,07$  Hz, 1H) 1,16 (d,  $J = 6,85$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . CLEM APCI  $m/z$  289  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 4:

El **compuesto 482** (720 mg, 2,50 mmol) se agitó en DMF (20 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió NBS (494 mg, 2,75 mmol) y la reacción se agitó durante 14 horas. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-75 %/heptano) para dar el **compuesto 483** en forma de un aceite de color pardo (558 mg, 61 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 2,32$  Hz, 1H) 7,93 (dd,  $J = 8,80, 6,11$  Hz, 1H) 7,33 (d,  $J = 2,32$  Hz, 1H) 7,17 (dd,  $J = 10,39, 2,57$  Hz, 1H) 6,98 (ddd,  $J = 8,68, 7,70, 2,57$  Hz, 1H) 5,34 (s a, 2H) 4,08 (m,  $J = 1,50$  Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 3,00 (dd,  $J = 13,94, 4,16$  Hz, 1H) 2,27 (dd,  $J = 13,82, 11,37$  Hz, 1H) 1,17 (d,  $J = 6,85$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  366/368  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 5:

El **compuesto 483** (478 mg, 1,30 mmol), **compuesto 47** (857 mg, 2,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (1 g, 3,91 mmol) fluoruro de cesio (989 mg, 6,51 mmol) y  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (33,9 mg, 0,065 mmol) se combinaron en THF/agua (70 ml/7 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 14 horas. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar el **compuesto 484** en forma de un aceite de color dorado (495 mg, 71 %). CLEM APCI  $m/z$  537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 6:

El **compuesto 484** (495 mg, 0,922 mmol) e hidróxido sódico (192 mg, 4,80 mmol) se agitaron en agua (4,0 ml) y metanol (20 ml) durante 10 horas a 40 °C. La reacción se concentró y se acidificó a pH-5 con AcOH 1 M. La reacción se extrajo en EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el **compuesto 485** en forma de un sólido de color pardo (430 mg 90 % - obsérvese aprox. 10-15 % de amida resultante de la hidrólisis de ciano). CLEM APCI  $m/z$  523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 7:

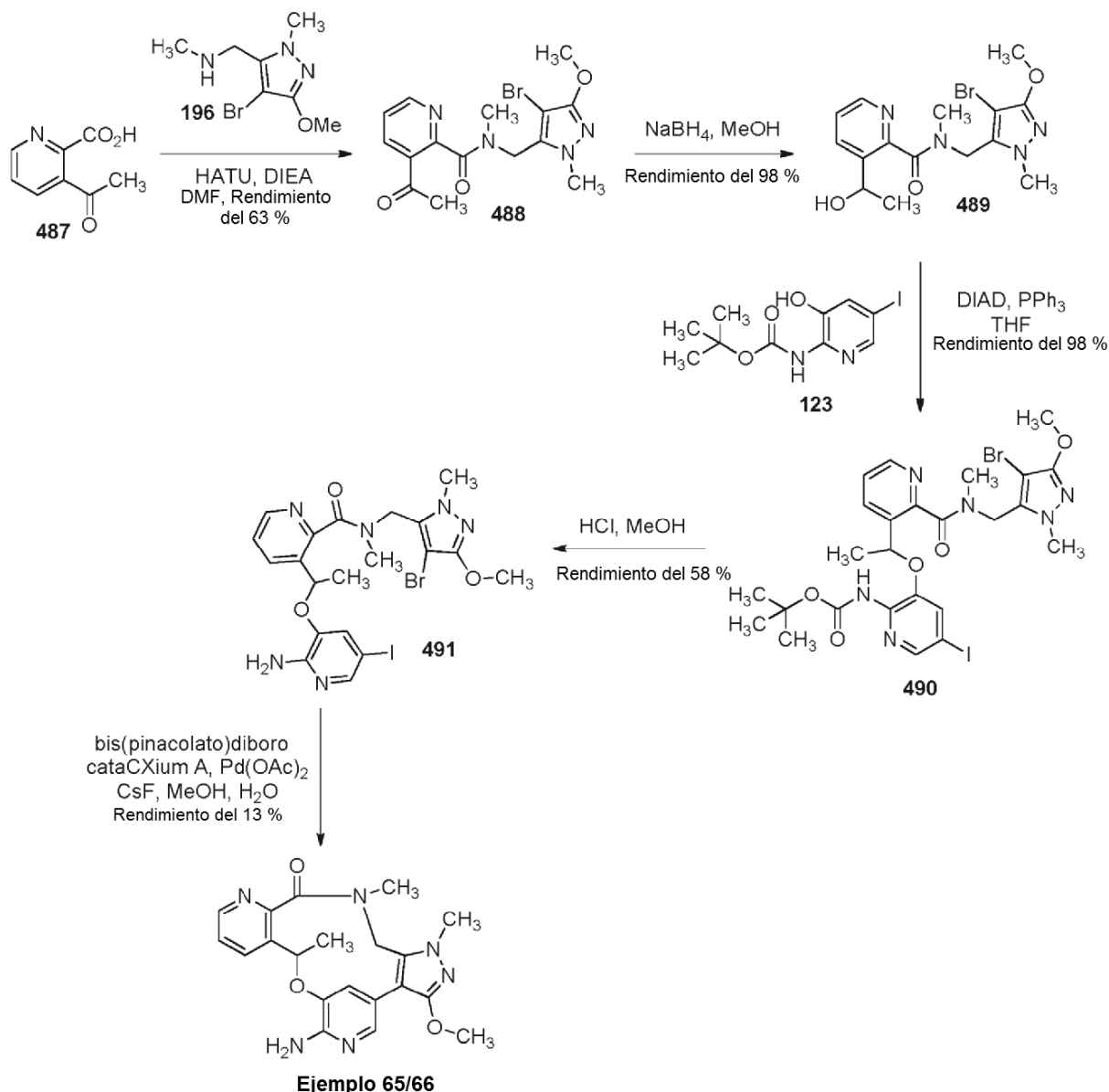
El **compuesto 485** (430 mg, 0,823 mmol) se agitó en HCl 4 M en dioxano (2,06 ml) y DCM (10 ml) a temperatura

ambiente durante 2 horas. La solución parda se concentró y se sometió a azeotropía con tolueno para dar el **compuesto 486** en forma de un sólido de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM APCI  $m/z$  423  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 8:

- 5 Una solución del **compuesto 486** (asumido 0,823 mmol) en forma de la sal HCl y se añadió gota a gota DIEA (2,30 ml, 13,20 mmol) en DMF (10 ml) a una solución de HATU (438 mg, 1,15 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C durante 1 hora usando una bomba de jeringa. Después de la adición, la solución de color amarillo transparente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se concentró y se añadió agua. La mezcla se extrajo en EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 1 M (5x), NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %, agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una espuma de color pardo. La purificación por HPLC inversa dio el **Ejemplo 61** (81 mg, 24 %) en forma de un sólido de color crema, y el **Ejemplo 62** (15 mg, 4 %) resultante de la hidrólisis de amida, también en forma de un sólido de color crema.
- 10 **Ejemplo 61** (81 mg, 24 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s a, 1 H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J* = 1,00 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (s a, 1 H) 2,97 (s, 3H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 2,64 (d a, *J* = 1,00 Hz, 1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .
- 15 **Ejemplo 62** (15 mg, 4 %) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 - 7,90 (m, 3H) 7,24 - 7,40 (m, 2H) 7,08 (s, 1H) 6,94 - 7,04 (m, 1H) 5,81 (s a, 2H) 4,29 (d, *J* = 13,82 Hz, 1H) 4,11 (d, *J* = 13,82 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3H) 3,61 (s a, 1 H) 2,87 - 3,07 (m, 4H) 2,56 - 2,75 (m, 2H) 1,35 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  423  $[M+H]^+$ .
- 20 68 mg del **Ejemplo 61** se sometieron a separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk-01 (*R*, *R*) (columna 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio Tr (<sub>Pico 1</sub>) = 3,46 minutos y Tr (<sub>Pico 2</sub>) = 4,76 minutos.
- 25 **Ejemplo 63** (Pico 1): 25,0 mg, >ee del 99 % (-). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s a, 1 H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (s a, 1H) 2,97 (s, 3H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 2,64 (d a, *J* = 1,00 Hz, 1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .
- 30 **Ejemplo 64** (Pico 2): 24,8 mg, ee del 98 % (+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s a, 1 H) 7,39 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,28 (dd, *J* = 1,00 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,02 (dt, *J* = 1,00 Hz, 1H) 6,11 (b s, 2H) 4,42 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H) 4,24 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 3,61 (s a, 1H) 2,97 (s, 3H) 2,89 - 2,96 (m, 1 H) 2,64 (d a, *J* = 1,00 Hz, 1H) 1,35 (d, *J* = 6,48 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .

**Preparación de 7-amino-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-g]pirido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 65 y 66)**

**Etapas 1:**

Una suspensión del **compuesto 487** (965 mg, 5,84 mmol) y del **compuesto 196** (580 mg, 5,84 mmol) en DMF (40 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIEA (3,05 ml, 17,5 mmol), y la suspensión se volvió un gel espeso. Se añadió HATU (2890 mg, 7,60 mmol) y la reacción se agitó durante 14 horas. Durante este tiempo, el sólido se disolvió lentamente para dar una solución de color pardo transparente. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Los extractos orgánicos se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar el **compuesto 488** en forma de un sólido de color crema (1400 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (dd, *J* = 4,93, 1,39 Hz, 1H) 8,11 (dd, *J* = 8,08, 1,52 Hz, 1H) 7,43 (dd, *J* = 7,83, 4,80 Hz, 1H) 4,87 (m, 2H) 4,80-3,95 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 2,72 (s, 3H) 2,59 (s, 3H). CLEM APCI *m/z* 381/383 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2**

Una suspensión del **compuesto 488** (1324 mg, 3,473 mmol) en MeOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (144 mg, 3,82 mmol) que produjo un desprendimiento de gas vigoroso y una solución incolora transparente. La reacción se agitó durante un adicional de 2 horas, se concentró y el residuo se disolvió en DCM. El orgánico se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el **compuesto 489** en forma de un sólido de color blanco (1300 mg, 98 %). CLEM APCI *m/z* 382/385 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3**

Al **compuesto 489** (650 mg, 1,70 mmol) y al **compuesto 123** (570 mg, 1,70 mmol) en THF (40 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió trifenilfosfina (489 mg, 1,87 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DIAD (0,37 ml, 1,87 mmol) en THF (4 ml) para dar una solución de color amarillo. Después, la reacción se agitó durante 14 horas, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 50 %/EtOAc) para dar el **compuesto 490** en forma de un sólido de color blanco (1800 mg, 151 %). La RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) indicó que el sólido era aproximadamente una mezcla 1:2 del producto requerido y  $\text{PPh}_3=\text{O}$ . Por lo tanto 1800 mg de la mezcla son equivalentes a 1008 mg del producto, rendimiento del 85 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (dd,  $J = 4,71, 1,53$  Hz, 1 H) 8,18 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,86 (dd,  $J = 7,95, 1,47$  Hz, 1 H) 7,37 (dd,  $J = 8,07, 4,77$  Hz, 1 H) 7,34 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1 H) 5,63 (c,  $J = 6,40$  Hz, 1 H) 4,80 - 5,02 (m, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,87 (s, 3H) 2,86 (s, 3H) 1,74 (d,  $J = 6,36$  Hz, 3H) 1,57 (s, 9H). CLEM APCI  $m/z$  700/703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 4

A una solución del **compuesto 490** (1800 mg, teoría 1,40 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3,6 ml) dando una solución, que se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se concentró para dar un sólido espeso de color crema. Este se suspendió en DCM, y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado para formar la base libre. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 491** en forma de una espuma de color crema (500 mg, 58 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (dd,  $J = 4,77, 1,59$  Hz, 1 H) 7,86 (dd,  $J = 8,07, 1,47$  Hz, 1 H) 7,81 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1 H) 7,37 (dd,  $J = 7,95, 4,77$  Hz, 1 H) 7,05 (d,  $J = 1,59$  Hz, 1 H) 5,56 (c,  $J = 6,40$  Hz, 1 H) 4,80 - 5,00 (m, 2H) 4,76 (s, 1 H) 3,97 (s, 3H) 3,84 - 3,90 (m, 3H) 2,84 (s, 3H) 1,71 (d,  $J = 6,36$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  601/602  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Etapa 5

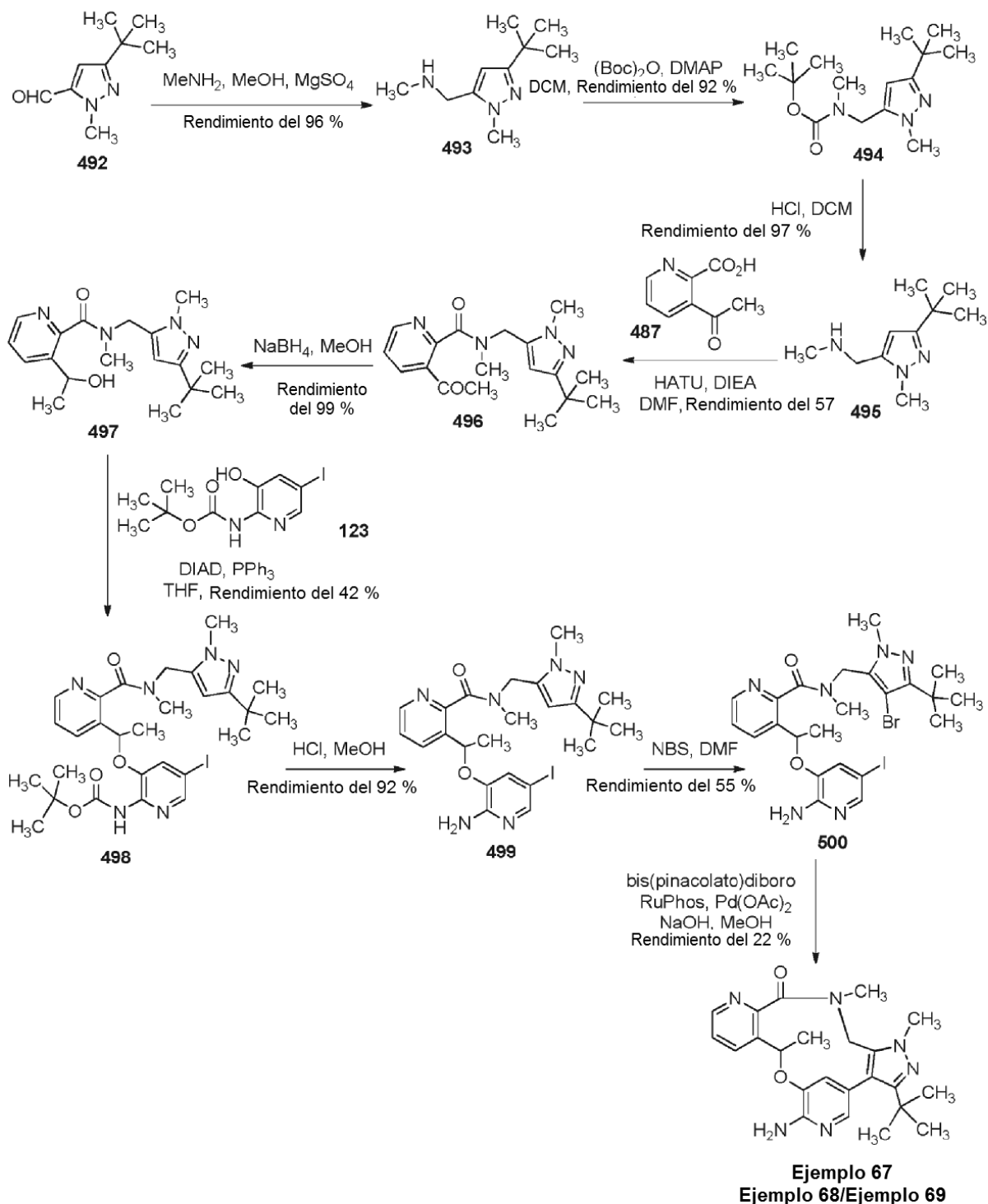
El **compuesto 491** (500 mg, 0,832 mmol), bis(pinacolato)diboro (1070 mg, 4,16 mmol), cataCXium A (60 mg, 0,166 mmol), fluoruro de cesio (638 mg, 4,16 mmol) y acetato de paladio (19 mg, 0,830 mmol) en agua (20 ml) metanol (200 ml) se calentaron a 100 °C durante una noche. La reacción se concentró, y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron hasta un aceite de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el **Ejemplo 65** y el **Ejemplo 66** en forma de un polvo de color blanco (43 mg, 13 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (dd,  $J = 4,67, 1,39$  Hz, 1 H) 8,15 (dd,  $J = 8,08, 1,26$  Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2H) 6,75 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d,  $J = 6,32$  Hz, 1H) 4,59 (d,  $J = 15,66$  Hz, 1H) 4,01 (d,  $J = 15,41$  Hz, 1H) 3,83 (d,  $J = 7,58$  Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d,  $J = 6,32$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una muestra de 43 mg se sometió a separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk-01 (*R, R*) (columna 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en  $\text{CO}_2$  se mantuvo a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio  $\text{Tr}_{(\text{Pico } 1)} = 5,77$  minutos y  $\text{Tr}_{(\text{Pico } 2)} = 7,01$  minutos.

**Ejemplo 65** (Pico 1): 12 mg, ee del 99 % (-). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (dd,  $J = 4,67, 1,39$  Hz, 1 H) 8,15 (dd,  $J = 8,08, 1,26$  Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2H) 6,75 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d,  $J = 6,32$  Hz, 1H) 4,59 (d,  $J = 15,66$  Hz, 1H) 4,01 (d,  $J = 15,41$  Hz, 1H) 3,83 (d,  $J = 7,58$  Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d,  $J = 6,32$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 66** (Pico 2): 15 mg, ee del 97 % (+). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (dd,  $J = 4,67, 1,39$  Hz, 1 H) 8,15 (dd,  $J = 8,08, 1,26$  Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2H) 6,75 (d,  $J = 1,26$  Hz, 1H) 5,73 (s, 2H) 5,56 (d,  $J = 6,32$  Hz, 1H) 4,59 (d,  $J = 15,66$  Hz, 1H) 4,01 (d,  $J = 15,41$  Hz, 1H) 3,83 (d,  $J = 7,58$  Hz, 5H) 3,0 (s, 3H) 1,69 (d,  $J = 6,32$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Preparación de 7-amino-3-terc-butil-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*g*]pirido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-ona (Ejemplo 67, 68 y 69)

**Etapas 1:**

El **compuesto 492** (2000 mg, 12,03 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó en nitrógeno con metilamina al 33 % en EtOH (1,80 ml, 5,09 mmol). Se añadió  $\text{MgSO}_4$  anhidro (3000 mg) y la reacción se agitó durante un adicional de 1,5 horas. El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (546 mg, 14,40 mmol). La reacción se agitó durante 14 horas, se concentró y repartió entre agua y DCM. El orgánico se separó, y el acuoso se extrajo adicionalmente con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar el **compuesto 493** en forma de un aceite incoloro (2100 mg, 96 %). CLEM APCI  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**



A una solución del **compuesto 493** (2100 mg, 11,58 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió DMAP (283 mg, 2,32 mmol), seguido de (Boc)<sub>2</sub>O (4040 mg, 18,50 mmol) para dar una solución de color amarillo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. La reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para dar el **compuesto 494** en forma de un aceite incoloro (3000 mg, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,97 (s, 1 H) 4,40 (s, 2H) 3,77 (s, 3H) 2,77 (s, 3H) 1,46 (s, 9H), 1,27 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 282 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 3:

A una solución del **compuesto 494** (3800 mg, 13,50 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (34 ml, 135 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. En este momento, la reacción se había vuelto turbia y se añadió MeOH para dar una solución de color transparente, que se agitó durante un adicional de 2 horas. La reacción se concentró para dar un sólido de color crema, que se suspendió en heptanos, se filtró y se secó para dar el **compuesto 495** en forma de un sólido (3318 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 - 9,49 (m, 1 H) 6,29 - 6,39 (m, 1 H) 4,15 (t, 2H) 3,79-3,83 (m, 3H) 2,54 (t, 3H) 1,17 - 1,23 (m, 9H). CLEM APCI *m/z* 182 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

A una suspensión del **compuesto 495** (965 mg, 5,84 mmol) y el **compuesto 487** (1490 mg, 5,84 mmol) en DMF (40 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió DIEA (3,05 ml, 17,5 mmol) para dar una solución de color pardo transparente. Se añadió HATU (2890 mg, 7,60 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar el **compuesto 496** en forma de un sólido de color pardo (1100 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (dd, *J* = 4,83, 1,53 Hz, 1H) 8,11 (dd, *J* = 7,95, 1,59 Hz, 1H) 7,44 (dd, *J* = 7,89, 4,83 Hz, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 4,81 (s, 2H) 3,93 (s, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 1,32 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 329 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

A una solución en agitación del **compuesto 496** (1100 mg, 3,349 mmol) en MeOH (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (152 mg, 4,02 mmol) de un modo en porciones. Se observó un desprendimiento de gas vigoroso y la reacción se volvió rápidamente a una solución de color amarillo. La reacción se agitó durante una hora, se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el **compuesto 497** (1100 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (dd, *J* = 4,71, 1,65 Hz, 1 H) 7,90 (dd, *J* = 7,83, 1,47 Hz, 1 H) 7,37 (m, *J* = 7,90, 4,70 Hz, 1H) 4,88 -4,99 (m, 1 H) 4,82 (c, *J* = 1,00 Hz, 2H) 3,92 (s, 3H) 2,86 (s, 3H) 1,55 (d, *J* = 6,60 Hz, 3H) 1,30 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 331 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 6:

A una solución del **compuesto 497** (1100 mg, 3,329 mmol) y el **compuesto 123** (1120 mg, 3,33 mmol) en THF (40 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió trifetilfosfina (960 mg, 3,66 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de DIAD (0,72 ml, 3,66 mmol) en THF (5 ml) para dar una solución de color amarillo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:50 DCM/EtOAc) para dar el **compuesto 498** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (dd, *J* = 4,65, 1,47 Hz, 1H) 8,18 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H) 7,85 (dd, *J* = 8,01, 1,41 Hz, 1H) 7,37 (dd, *J* = 7,95, 4,77 Hz, 1 H) 7,27-7,33 (m, 3 H) 6,14 (s, 1H) 5,62 (c, *J* = 6,50 Hz, 1 H) 4,67-5,01 (m, 2H) 3,92 (s, 3H) 2,82-2,89 (m, 3H) 1,75 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H) 1,57 (s, 9H) 1,29 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 649 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 7:

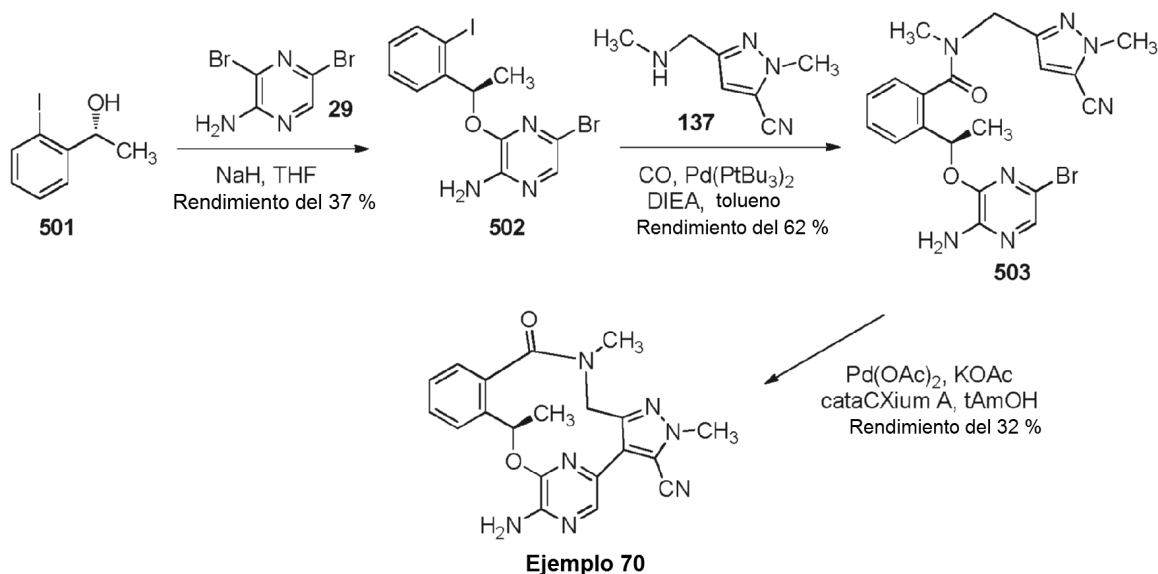
A una solución en agitación del **compuesto 498** (900 mg, 1,39 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3,6 ml) para dar una solución de color amarillo, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró para dar un aceite, que se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El orgánico se separó y el acuoso se extrajo adicionalmente con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el **compuesto 499** en forma de una espuma de color dorado (700 mg, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (dd, *J* = 4,71, 1,53 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J* = 8,07, 1,47 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2H) 7,03 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H) 6,14 (s, 1H) 5,55 (c, *J* = 6,40 Hz, 1H) 4,94 (d, *J* = 15,16 Hz, 1 H) 4,69-4,82 (m, 3H) 3,92 (s, 3H) 2,85 (s, 3H) 1,71 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H) 1,29 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 549 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 8:

El **compuesto 499** (650 mg, 1,18 mmol) y NBS (234 mg, 1,30 mmol) en DMF (20 ml) se agitaron en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-4 %/DCM) para dar el **compuesto 500** en forma de una espuma de color pardo (411 mg, 55 % - La CLEM indicó que una impureza de dibromo estaba presente). CLEM APCI *m/z* 581/583. [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 9:**

El **compuesto 500** (370 mg, 0,590 mmol), bis(pinacolato)diboro (454 mg, 1,77 mmol), RuPhos (36 mg, 0,074 mmol) y acetato de paladio (8,3 mg, 0,037 mmol) en NaOH 1 M (3 ml) y metanol (35 ml) se calentaron a 100 °C durante 14 horas. La reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el **Ejemplo 67** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (dd, *J* = 4,66,1,64 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 8,06,1,51 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,06, 4,53 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 6,85 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 5,72 (c, *J* = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, *J* = 15,36 Hz, 1H) 3,97 (d, *J* = 15,11 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, *J* = 1,00 Hz, 3H) 1,23 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>. 50 mg del **Ejemplo 67** se sometieron a separación quiral por SFC para proporcionar ambos enantiómeros del compuesto del título. La separación quiral analítica por SFC se realizó usando una columna Regis Whelk-01 (*R, R*) (columna 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 4,87 minutos y Tr (Pico 2) = 6,99 minutos. Cada pico se equilibró rápidamente a una mezcla 90 : 10 de atropisómeros. **Ejemplo 68** (Pico 1): 12 mg, ee del 95 % (-). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (dd, *J* = 4,66,1,64 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 8,06,1,51 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,06, 4,53 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 6,85 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 5,72 (c, *J* = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, *J* = 15,36 Hz, 1H) 3,97 (d, *J* = 15,11 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, *J* = 1,00 Hz, 3H) 1,23 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>. **Ejemplo 69** (Pico 2): 13 mg, ee del 95 % (+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (dd, *J* = 4,66,1,64 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 8,06,1,51 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,06, 4,53 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H) 6,85 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 5,72 (c, *J* = 6,30 Hz, H) 5,49 (s, 2H) 4,43 (d, *J* = 15,36 Hz, 1 H) 3,97 (d, *J* = 15,11 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3H) 2,98 (s, 3H) 1,73 (d, *J* = 1,00 Hz, 3H) 1,23 (s, 9H). CLEM APCI *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10*R*)-7-amino-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 70)****Etapa 1:**

A una solución enfriada con hielo del **compuesto 501** (1593 mg, 6,422 mmol) en THF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió NaH (282 mg, 7,06 mmol, dispersión al 60 %) que condujo a una suspensión de color blanco con un desprendimiento de gas muy lento. La suspensión se agitó durante 30 minutos, y después se añadió de una manera gota a gota una solución del **compuesto 29** (1620 mg, 6,42 mmol) en THF (8 ml). La solución de color naranja brillante se calentó a 50 °C durante 48 horas. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y salmuera. Los insolubles se filtraron y el orgánico se separó y el acuoso se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM para dar el **compuesto 502**, (*R*)-5-bromo-3-(1-(2-yodofenil)etoxi)pirazin-2-amina, en forma de un aceite de color amarillo pálido (1000 mg, 37 %). CLEM APCI *m/z* 419/421 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

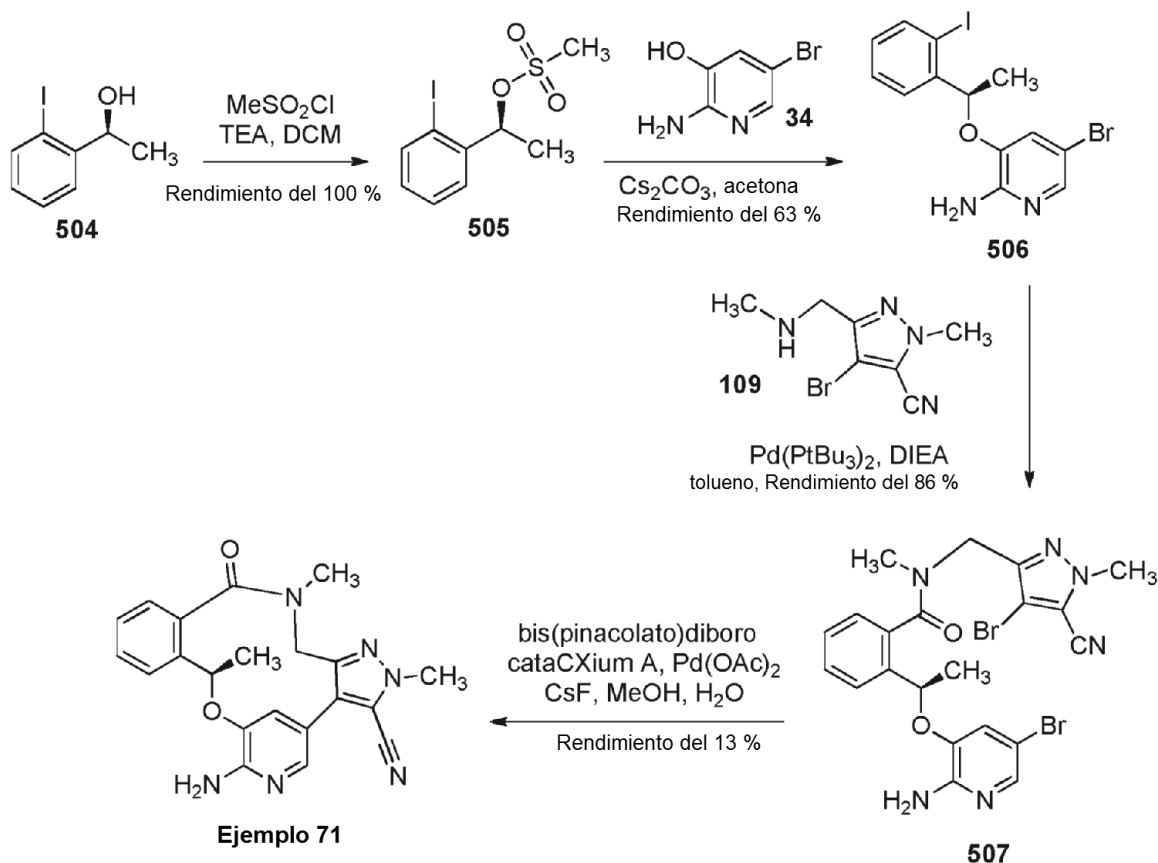
Una mezcla del **compuesto 502** (1000 mg, 2,381 mmol), el **compuesto 137** (692 mg, 3,10 mmol), DIEA (1,66 ml, 9,52 mmol) y Pd (P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (124 mg, 0,238 mmol) en tolueno (25 ml) se agitó a 85 °C en 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 2 horas. La reacción se concentró para dar un aceite de color rojo, que se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptano) para dar el **compuesto 503**, (R)-2-(1-(3-amino-6-bromopirazin-2-iloxi)etil)-N-((5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-N-metilbenzamida, en forma de un aceite de color amarillo pálido (689 mg, 62 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,67 (d,  $J$  = 1,00 Hz, 1H) 7,55 (s, 1 H) 7,43 (dt,  $J$  = 1,00 Hz, 1 H) 7,35 (m, 1 H) 7,21-7,29 (m, 1 H) 6,92-7,09 (m, 1 H) 6,28 (s a, 2H) 6,10 (c,  $J$  = 1,00 Hz, 1 H) 4,70 (s a, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,86 (s a, 3H) 1,61 (d,  $J$  = 6,55 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  470/472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Etapa 3:

El **compuesto 503** (689 mg, 1,46 mmol), KOAc (733 mg, 7,47 mmol) y cataXium A (163 mg, 0,440 mmol) se combinaron en *terc*-amilalcohol (30 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución antes de añadirse  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (49 mg, 0,220 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas en el microondas. La reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Los insolubles se filtraron y los orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el macrociclo en forma de una espuma de color amarillo. Este se suspendió en agua durante 30 minutos, después se filtró, se lavó adicionalmente con agua y se secó al vacío durante una noche para dar el **Ejemplo 70** (185 mg, 32 %) en forma de un polvo de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,75 (s, 1 H) 7,65 (d,  $J$  = 7,83 Hz, 1 H) 7,39-7,46 (m, 1 H) 7,28-7,34 (m, 2H) 6,73 (s a, 2H) 5,91 (c,  $J$  = 6,50 Hz, 1 H) 4,38 (d,  $J$  = 1,00 Hz, 1 H) 4,28 (d,  $J$  = 1,00 Hz, 1 H) 4,03 (s, 3H) 2,90 (s, 3H) 1,65 (d,  $J$  = 6,60 Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  390  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Preparación de (10R)-7-amino-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 71)



### Etapa 1:

A una solución enfriada del **compuesto 504** (1283 mg, 5,172 mmol) y trietilamina (1,44 ml, 10,30 mmol) en DCM (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente de una manera gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,60 ml, 7,76 mmol) para dar una suspensión de color crema. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La reacción se lavó con HCl acuoso 1 M y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron para dar el **compuesto 505** en forma de un aceite de color naranja (1704 mg, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### Etapa 2:

El **compuesto 34** (815 mg, 4,31 mmol) y el **compuesto 505** (1687 mg, 5,172 mmol) se agitaron a 50 °C en acetona

(50 ml) con carbonato de cesio (2810 mg, 8,62 mmol) durante 6 horas. La reacción se filtró y los sólidos se enjuagaron con acetona. El filtrado se concentró para dar un residuo de color oscuro, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 %/heptanos) para dar el **compuesto 506** en forma de un aceite de color naranja (1144 mg, 63 %). CLEM APCI  $m/z$  418/420  $[M+H]^+$ .

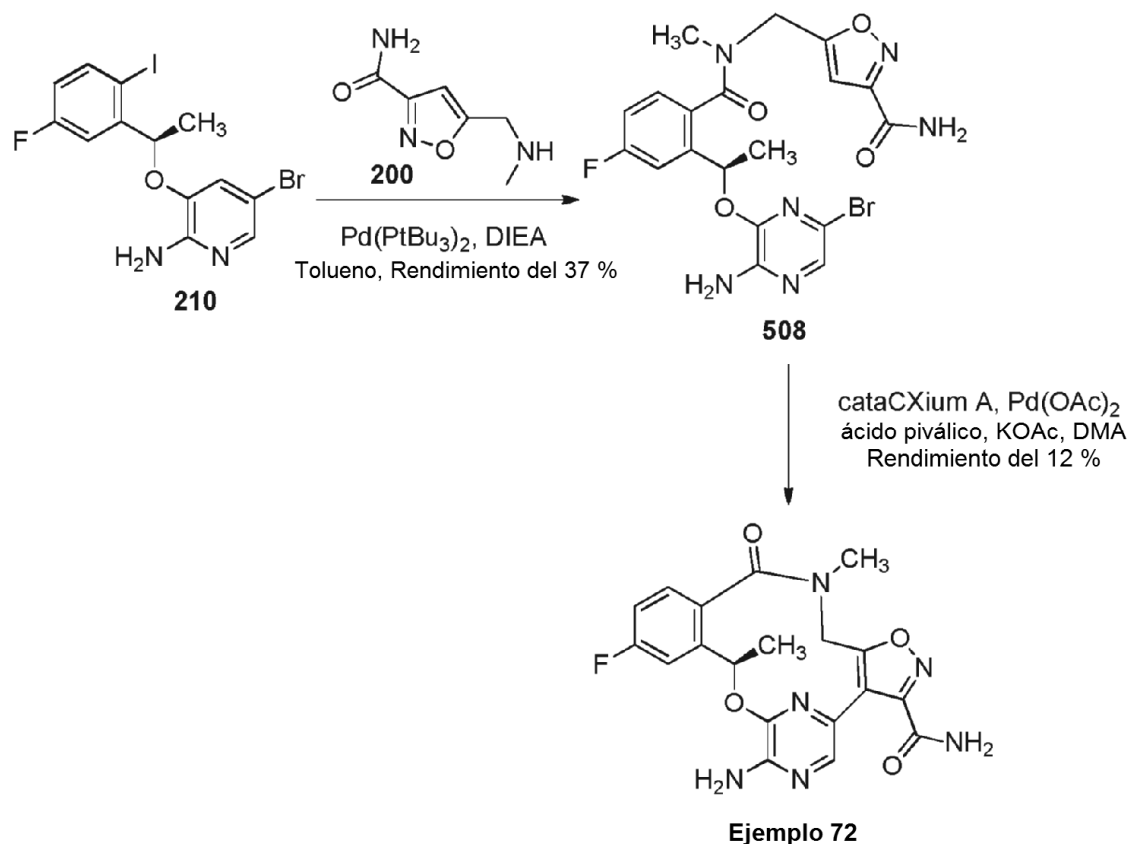
### 5 Etapa 3:

Una mezcla del **compuesto 506** (1144 mg, 1,60 mmol), **compuesto 109** (447 mg, 1,68 mmol), DIEA (1,14 ml, 6,55 mmol) y  $Pd(P^tBu_3)_2$  (86 mg, 0,164 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 85 °C en una atmósfera de 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 14 horas. La reacción se concentró para dar un aceite de color rojo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para dar el **compuesto 507** en forma de un sólido de color amarillo (770 mg, 86 %). RMN H ( $CDCl_3$ ) indica la presencia de rotámeros. CLEM APCI  $m/z$  548/550  $[M+H]^+$ .

### Etapa 4:

El **compuesto 507** (770 mg, 1,40 mmol), bis(pinacolato)diboro (1800 mg, 7,02 mmol), cataCXium A (101 mg, 0,281 mmol), fluoruro de cesio (1070 mg 7,02 mmol) y acetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol) en agua (10 ml) metanol (100 ml) se calentaron a 100 °C durante una noche. Después, la reacción se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para dar un aceite de color amarillo, que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/DCM) Y HPLC preparativa de fase inversa. El material obtenido se suspendió en heptano, se filtró y secó al vacío para dar el **Ejemplo 71** (43 mg, 13 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 7,81$  Hz, 1 H) 7,57 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H) 7,44 (dt,  $J = 1,00$  Hz, 1H) 7,29 - 7,39 (m, 2H) 6,83 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H) 6,11 (s a, 2H) 5,59 (c,  $J = 6,30$  Hz, 1H) 4,45 (d,  $J = 14,35$  Hz, 1H) 4,24 (d,  $J = 14,10$  Hz, 1H) 4,03 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 1,69 (d,  $J = 6,29$  Hz, 3H). CLEM APCI  $m/z$  389  $[M+H]^+$ .

### Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo [4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacictotradecin-3-carboxamida (Ejemplo 72)



25

### Etapa 1:

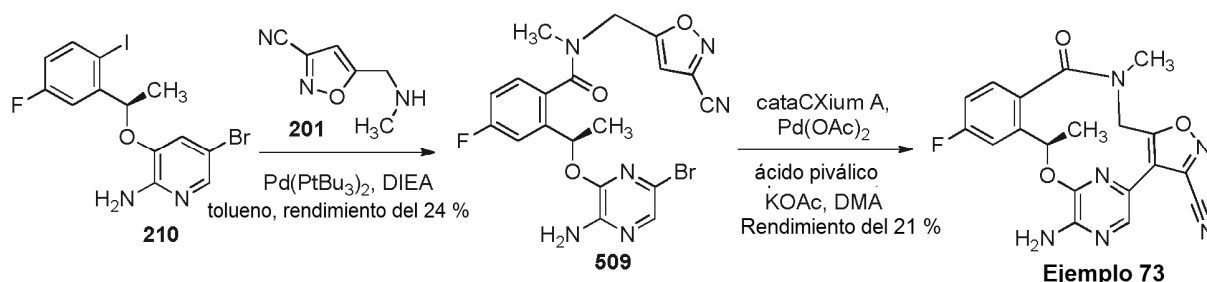
Al **compuesto 210** (150 mg, 0,342 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió el **compuesto 200** (55,7 mg, 0,359 mmol), DIEA (0,238 ml, 1,37 mmol) y  $Pd(P^tBu_3)_2$  (17,7 mg, 0,034 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 85 °C en 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/heptano-dos columnas) para dar el **compuesto 508** (62 mg, 37 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM APCI  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2:

5 Al **compuesto 508** (62,0 mg, 0,13 mmol) en DMA (2,5 ml) se le añadió KOAc (61,8 mg, 0,63 mmol), ácido píválico (3,9 mg, 0,038 mmol), cataCXium A (14,0 mg, 0,038 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,3 mg, 0,019 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y después se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la reacción, que se extrajo con EtOAc (3 x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 72** (6,48 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,52 (dd,  $J = 10,03, 2,57$  Hz, 1 H) 7,41 (dd,  $J = 8,50, 5,69$  Hz, 1 H) 7,20 (td,  $J = 8,53, 2,63$  Hz, 1 H) 6,67 (s, 2 H) 5,89 (dd,  $J = 6,54, 1,77$  Hz, 1 H) 4,44 - 4,57 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 1,65 (d,  $J = 6,48$  Hz, 3 H). CLEM APCI  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

#### Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 73)



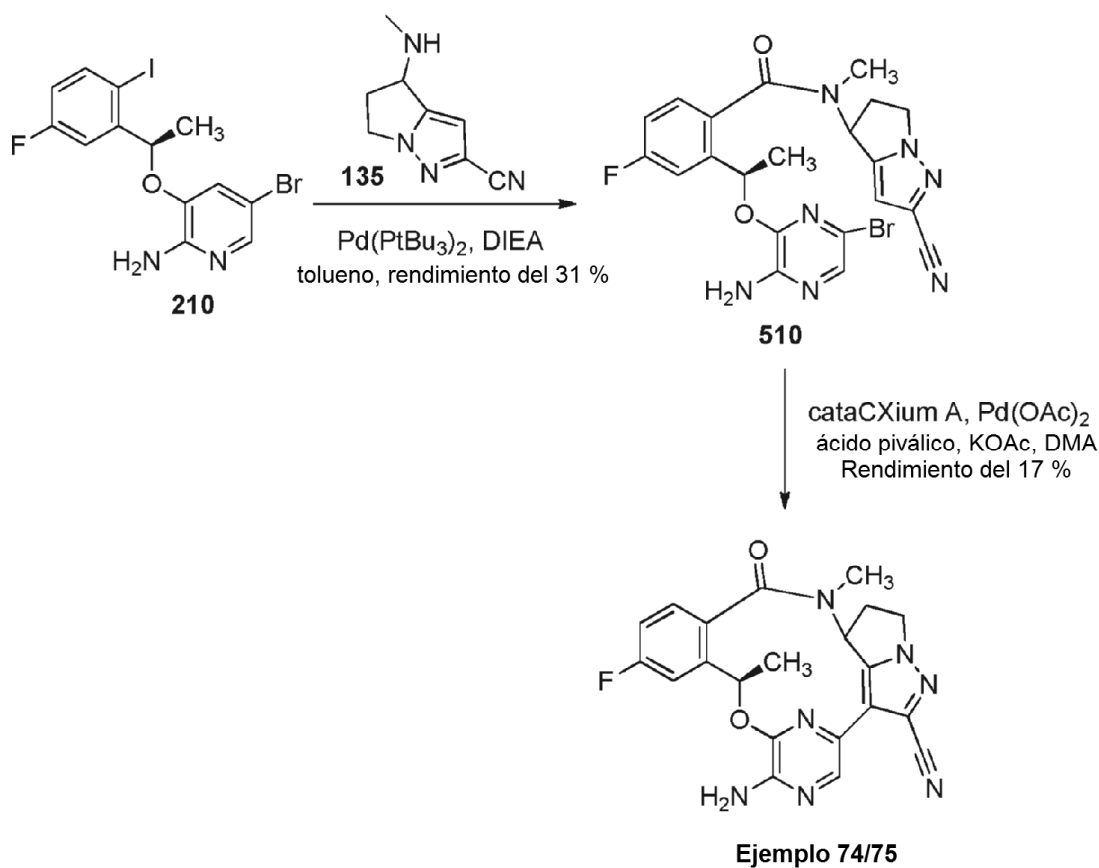
#### 15 Etapa 1:

A una solución del **compuesto 210** (800 mg, 1,83 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió el **compuesto 360** (686 mg, 2,73 mmol), DIEA (1,27 ml, 7,30 mmol) y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (95,4 mg, 0,183 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 85 °C en 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 16 horas. La reacción se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc de 0-40 %/heptano) para dar el **compuesto 509** (212 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillento. CLEM APCI  $m/z$  476  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2:

25 A una solución del **compuesto 509** (188 mg, 0,395 mmol) en DMA (7,92 ml) se le añadió KOAc (194 mg, 1,98 mmol), ácido píválico (12,3 mg, 0,119 mmol), cataCXium A (44,0 mg, 0,30 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (13,2 mg, 0,059 mmol). Después de lavarse abundantemente con nitrógeno, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Se añadió agua y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 73** (32,12 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (s, 1 H) 7,48 (dd,  $J = 10,03, 2,57$  Hz, 1 H) 7,43 (dd,  $J = 8,50, 5,69$  Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 6,93 (s a, 2 H) 5,85 (dd,  $J = 6,60, 1,59$  Hz, 1 H) 4,54 - 4,69 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 1,65 (d,  $J = 6,48$  Hz, 3 H). CLEM ES  $m/z$  395  $[M+H]^+$ .

30 **Preparación de (9R)-6-amino-11-fluoro-9,15-dimetil-14-oxo-9,14,15,15a,16,17-hexahidro-7,3-(azeno)-8-oxa-1,5,15,17a-tetraazabenz[11,12]ciclotetradeca[1,2,3-*cd*]pentaleno-2-carbonitrilo (Ejemplo 74 y 75)**

**Etapas 1:**

Al **compuesto 210** (250 mg, 0,571 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió el **compuesto 135** (140 mg, 0,685 mmol), DIEA (0,398 ml, 2,28 mmol) y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (29,7 mg, 0,057 mmol). La mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 85 °C en una presión de 0,4 MPa (4 bar) de CO durante 16 horas. Se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 %/heptano) para dar el **compuesto 510** (88 mg, 31 %) en forma de una goma incolora. CLEM ES *m/z* 500 [M+H]<sup>+</sup>.

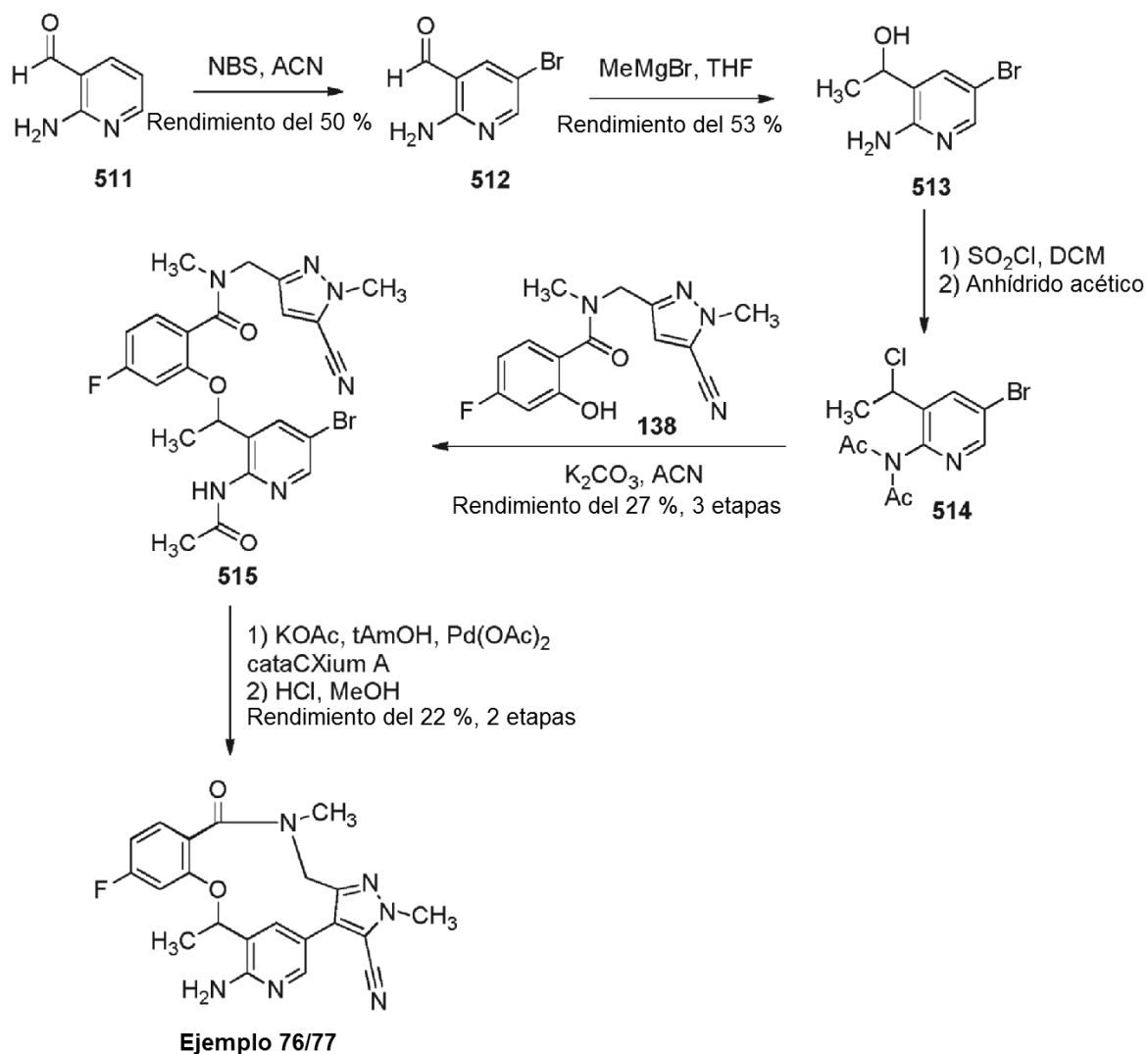
**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 510** (88 mg, 0,18 mmol) en alcohol *t*-amílico (6 ml) se le añadieron KOAc (86,4 mg, 0,88 mmol), cataCXium A (8,10 mg, 0,022 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (8,1 mg, 0,022 mmol). Después de lavarse abundantemente con nitrógeno, la mezcla se calentó en un microondas a 140 °C durante 1 hora. La reacción se filtró y se sometió a separación quiral por SFC para proporcionar el **Ejemplo 74** y el **Ejemplo 75**. La separación quiral por SFC se realizó usando una columna Chiralcel OD-H (columna de 21,2 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 34 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 10 MPa (100 bar). Un caudal de 62 ml/min dio Tr (Pico 1) = 3,11 minutos y Tr (Pico 2) = 4,80 minutos.

**Ejemplo 74** (Pico 1): 4,97 mg, > ee del 99 %.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 9,60, 2,53 Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,06 (td, *J* = 8,21, 2,53 Hz, 1 H) 6,83 (t, *J* = 8,72 Hz, 1 H) 6,59 - 6,67 (m, 1 H) 5,02 (s, 2 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 4,25 (td, *J* = 10,80, 7,20 Hz, 1 H) 3,06 - 3,21 (m, 1 H) 2,55 - 2,68 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 1,69 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H). CLEM ES *m/z* 420 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75** (Pico 2): 7,44 mg, > ee del 99 %.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 9,60, 2,27 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,46, 5,43 Hz, 1 H) 7,03 (td, *J* = 8,21, 2,27 Hz, 1 H) 5,80 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 5,35 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 4,44 - 4,56 (m, 1 H) 4,23 (t, *J* = 10,61 Hz, 1 H) 3,08 (dd, *J* = 14,02, 9,47 Hz, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,69 (dd, *J* = 14,15, 7,58 Hz, 1 H) 1,72 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H). CLEM ES *m/z* 420 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,9,16-trimetil-15-oxo-2,15,16,17-tetrahidro-9H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][1,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 76 y 77)**

**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 511** (1,0 g, 8,2 mmol) y NBS (1,5 g, 8,6 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se redujo a medio volumen y los sólidos se recogieron por filtración para dar el **compuesto 512**, 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldehído (820 mg, 50 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,83 (s, 1 H) 8,31 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H) 8,24 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H) 7,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2 H).

**Etapas 2:**

A una mezcla enfriada ( $-50$  °C) del **compuesto 512** (1,1 g, 5,4 mmol) en THF (36 ml) se le añadió gota a gota MeMgBr (3 M en Et $_2$ O, 18 ml, 54 mmol) manteniendo la  $T < -40$  °C. La reacción se agitó a  $50$  °C durante 1 hora, después  $0$  °C durante 1 hora, antes de detenerse con cloruro de amonio acuoso saturado. El acuoso se extrajo con Et $_2$ O (3 x), y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO $_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (0-5 %) para dar el **compuesto 513**, 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)etanol (630 mg, 53 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,87 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H) 7,52 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 5,33 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H) 4,75 - 4,63 (m, 1 H) 1,27 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3 H).

**Etapas 3:**

A una solución enfriada ( $0$  °C) del **compuesto 513** (260 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió cloruro de tionilo (180  $\mu\text{l}$ , 2,4 mmol). El baño de hielo se retiró y después de agitar durante  $\sim 4$  horas, la solución se concentró usando alto vacío. El residuo se disolvió en anhídrido acético y se calentó a  $100$  °C durante una noche. La solución se concentró y se sometió a azeotropía con tolueno (2 x) para dar el **compuesto 514**, *N*-acetil-*N*-[5-bromo-3-(1-cloroetil)piridin-2-il]acetamida que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapas 4:**

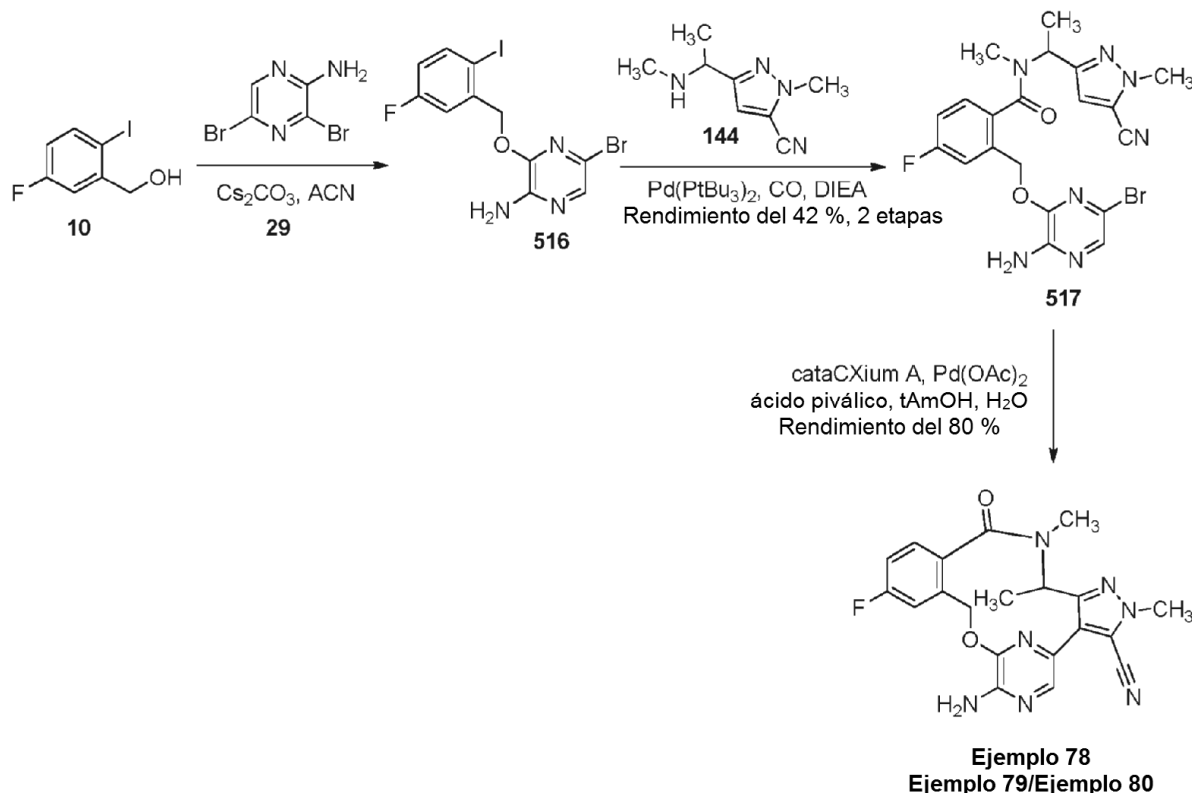
Una mezcla del **compuesto 514** (~1,2 mmol), **compuesto 138** (350 mg, 1,2 mmol) y carbonato potásico (830 mg, 6,0 mmol) en acetonitrilo (8,0 ml) se calentó a 60 °C. Después de ~5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (0-100 %) para proporcionar el **compuesto 515**, 2-{1-[2-(acetilamino)-5-bromopiridin-3-il]etoxi}-N-[(5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-fluoro-N-metil-benzamida (170 mg, 27 % durante 3 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (s a, 1 H) 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,25 (dd, J = 6,8, 8,3 Hz, 1 H) 7,07 - 6,84 (m, 2 H) 6,83 - 6,69 (m, 1 H) 5,56 (c, J = 6,3 Hz, 1 H) 4,84 - 4,55 (m, 1 H) 4,31 (s a, 1 H) 3,98 (s a, 3 H) 2,79 (s a, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3 H). CLEM APCI m/z 529/531 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Etapa 5:

En un vial de microondas se cargó el **compuesto 515** (120 mg, 0,23 mmol), KOAc (110 mg, 1,10 mmol) y <sup>t</sup>AmOH (2,3 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno, después se añadieron acetato de paladio (II) (5,2 mg, 0,023 mmol) y cataCXium A (17 mg, 0,045 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se irradió en el microondas durante 30 min a 150 °C. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (0-10 %) para dar el intermedio protegido. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml), después se añadió HCl (4 N en dioxano, 1,0 ml) y la solución se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (0-6 %) para dar una mezcla del **Ejemplo 76** y del **Ejemplo 77**. La separación quiral por SFC se realizó usando una columna Regis Wheelk-01 (*R, R*) (columna de 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 14 MPa (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 2,68 minutos y Tr (Pico 2) = 4,65 minutos.

**Ejemplo 76** (Pico 1): 10 mg (11 %), > ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 6,9, 8,4 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 2,3, 11,3 Hz, 1H) 6,85 (dt, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H) 6,26 (s, 2H) 5,88 (c, J = 6,5 Hz, 1H) 4,30 (d, J = 14,4 Hz, 1H) 4,13 (d, J = 14,4 Hz, 1 H) 4,04 (s, 3H) 2,95 (s, 3H) 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CLEM APCI m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>. **Ejemplo 77** (Pico 2): 11 mg (11 %), ~ ee del 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 6,9, 8,4 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 2,3, 11,3 Hz, 1 H) 6,85 (dt, J = 2,3, 8,3 Hz, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 5,88 (c, J = 6,0 Hz, 1 H) 4,30 (d, J = 14,4 Hz, 1 H) 4,13 (d, J = 14,4 Hz, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 3 H). CLEM APCI m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,16,17-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*] [2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 78, 79 y 80)





**Etapas 1:**

Una mezcla del **compuesto 10** [1,89 g, ~7,5 mmol, (que contenía ~25 % (5-fluoro-2-bromo-fenil)metanol)], **compuesto 29** (2,28 g, 9 mmol) y carbonato de cesio (6,11 g, 18,7 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La suspensión en bruto se añadió a salmuera (-400 ml) y los sólidos resultantes de color óxido se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua. Los sólidos parcialmente secos se recogieron en acetonitrilo caliente (~200 ml) y se filtraron para retirar los insolubles finos de color oscuro que se descargaron posteriormente. El filtrado se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Algunos cristales eran evidentes en el matraz después de reposar durante toda la noche. El sobrenadante se retiró y se concentró a sequedad para dar el **compuesto 516** en forma de un sólido de color rojizo (2,822 g), que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (dd, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,05 (td, *J* = 8,65, 3,24 Hz, 1 H) 6,69 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H).

**Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 516** (616 mg, -1,45 mmol), **compuesto 144** (228 mg, 1,14 mmol), DIEA (0,792 ml, 4,54 mmol) y Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (59 mg, 0,114 mmol) en tolueno se calentó a 85 80 °C en 0,4 MPa (4 bar) de CO durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 25-100 /heptano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad para dar el **compuesto 517** (233 mg, 42 %) en forma de un sólido espumoso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 (s, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 10,20, 2,64 Hz, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 7,24 (td, *J* = 8,62, 2,39 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,25 (s a, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,65 (s a, 3 H), 1,49 (d, *J* = 7,05 Hz, 3 H).

**Etapas 3:**

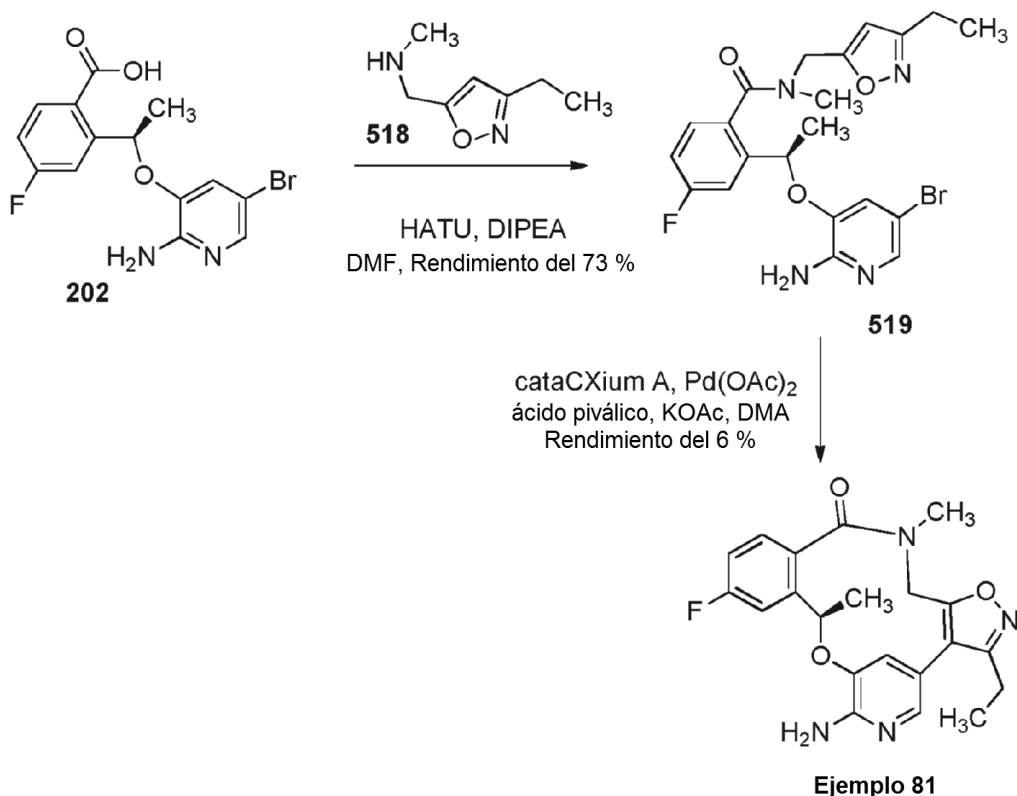
A una solución del **compuesto 517** (179 mg, 0,367 mmol) en alcohol *t*-amílico (10 ml) se le añadieron cataCXium A (40 mg, 0,1 mmol), ácido pivalico (11 mg, 0,11 mmol), acetato potásico (180 mg, 1,8 mmol) y agua (40 ml). La suspensión resultante se roció con un burbujeador de nitrógeno durante ~5 minutos. Después, se añadió acetato de paladio (12 mg, 0,055 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 140 °C con irradiación de microondas 1 hora. La CLEM indicó el producto deseado como el pico principal. La mezcla se redujo a volumen mínimo. El residuo se suspendió en DCM, se filtró y el filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 25-100 % (EtOAc que contenía MeOH al 10 %)/heptanos) como eluyente. Las fracciones deseadas se redujeron a volumen mínimo para dar el **Ejemplo 78** (120 mg, 0,294 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75 (s, 1 H) 7,40 - 7,60 (m, 2 H) 7,18 (td, *J* = 8,44, 3,02 Hz, 1 H) 6,75 (s, 2 H) 5,60 (dd, *J* = 12,46, 1,64 Hz, 1 H) 5,07 (d, *J* = 12,09 Hz, 1 H) 4,59 - 4,77 (m, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 1,61 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H).

La separación quiral por SFC se realizó usando una columna Chiralcel OJ-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO<sub>2</sub> se mantuvo a 14 MPa a (140 bar). Un caudal de 3 ml/min dio Tr (Pico 1) = 3,67 minutos y Tr (Pico 2) = 4,97 minutos.

**Ejemplo 79** (Pico 1): 44,9 mg > ee del 99 % (-). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H) 7,18 (td, *J* = 8,52, 2,54 Hz, 1 H) 6,78 (s, 2 H) 5,55 (d, *J* = 12,46 Hz, 1 H) 5,08 (d, *J* = 12,46 Hz, 1 H) 4,64 (c, *J* = 6,87 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 1,59 (d, *J* = 6,87 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80** (Pico 2): 45,2 mg > ee del 99 % (+). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 7,17 (td, *J* = 8,52, 2,54 Hz, 1 H) 6,78 (s, 2 H) 5,55 (d, *J* = 12,46 Hz, 1 H) 5,08 (d, *J* = 12,46 Hz, 1 H) 4,64 (c, *J* = 7,04 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 1,59 (d, *J* = 6,87 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 81)**

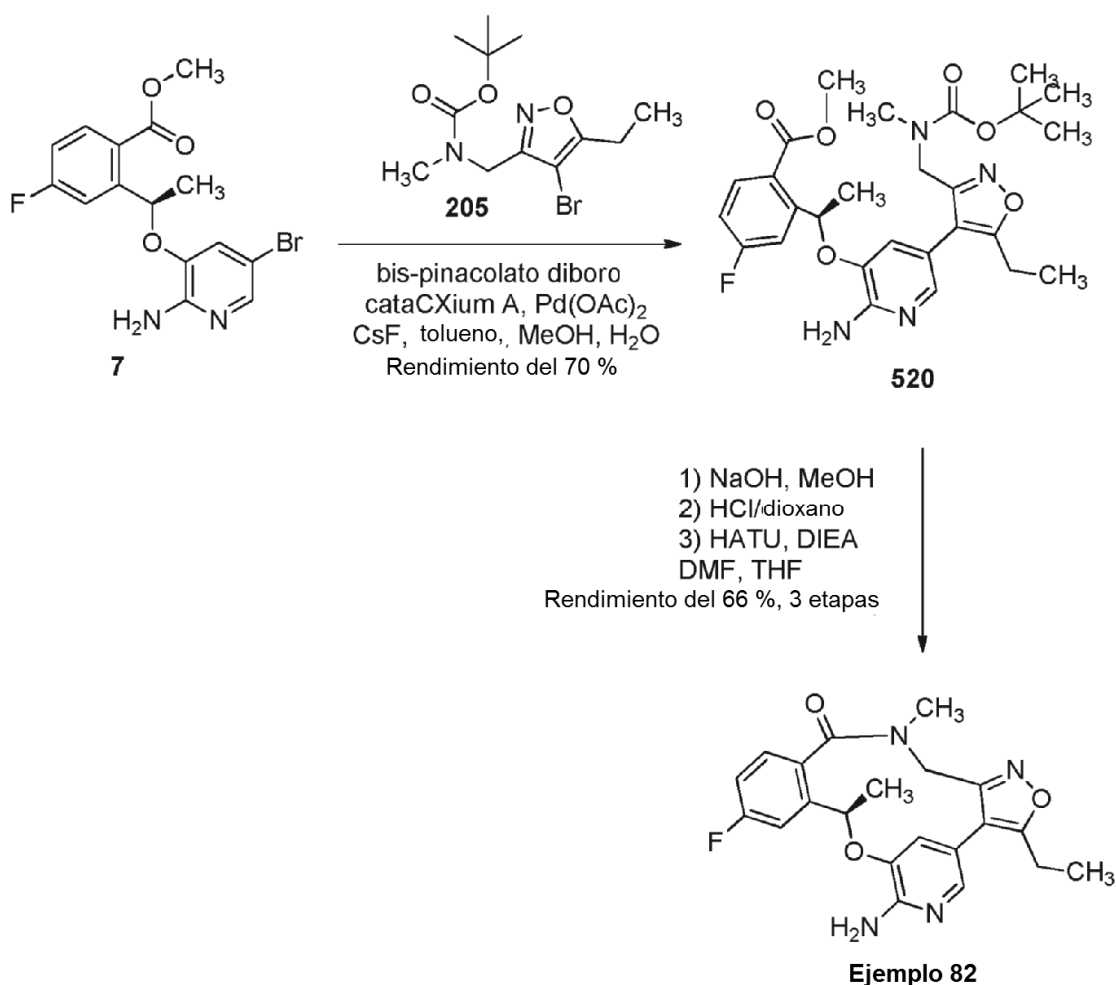
**Etapas 1:**

En una solución del **compuesto 518** (41 mg, 0,3 mmol), **compuesto 202** (70 mg, 0,2 mmol), DIPEA (76 mg, 3,0 equiv.) en DMF (0,8 ml, 0,25 M) se añadió HATU (90 mg, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La concentración y purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el **compuesto 519** (69 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM APCI *m/z* 477 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 519** (63 mg, 0,13 mmol) y ácido píválico (6 mg, 0,4 equiv.) en DMA (2,6 ml) se añadió KOAc sólido (65 mg, 5 equiv.), seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0,20 equiv.) y cataCXium A (20 mg, 0,4 equiv.) en atmósfera de argón. La reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 65 minutos y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el **Ejemplo 81** (3,3 mg, 6%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (dd, *J* = 2,5, 10,4 Hz, 1H) 7,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1 H) 7,18 (dt, *J* = 2,7, 8,4 Hz, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,07 (s, 2H) 5,57 - 5,67 (m, 1 H) 4,57 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H) 4,28 (d, *J* = 14,9 Hz, 1 H) 3,02 (s, 3H) 2,69 - 2,85 (m, 2H) 1,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) 1,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecin-15(10*H*)-ona (Ejemplo 82)**

**Etapas 1:**

Se mezclaron juntos acetato de paladio (II) (82,4 mg, 0,367 mmol) y cataCXium A (271 mg, 0,733 mmol) en tolueno (3,0 ml, desgasificado) y la solución resultante se añadió a través de una pipeta a una solución en agitación del **compuesto 7** (1,35 g, 3,67 mmol), bis-pinacolato diboro (1,86 g, 7,33 mmol) y CsF (2,23 g, 14,7 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 25,5 ml, desgasificado) a 50 °C. Después de 5 minutos, se añadió una solución del **compuesto 205** (900 mg, 2,82 mmol) en MeOH (5,8 ml, desgasificado). La mezcla resultante se agitó a 80° C. Después de agitar durante 1,5 horas, la reacción se consideró completa por análisis CLEM. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar el **compuesto 520** (1,045 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,48, 2,65 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,24 (td, J = 8,46, 2,53 Hz, 1 H) 6,54 (s a, 1 H) 6,22 (s a, 1 H) 6,08 (s a, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 1,62 (d, J = 6,32 Hz, 3 H) 1,31 (s a, 3 H) 1,12 - 1,28 (m, 6 H) 1,00 (t, J = 7,58 Hz, 3 H). CLEM APCI m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>.

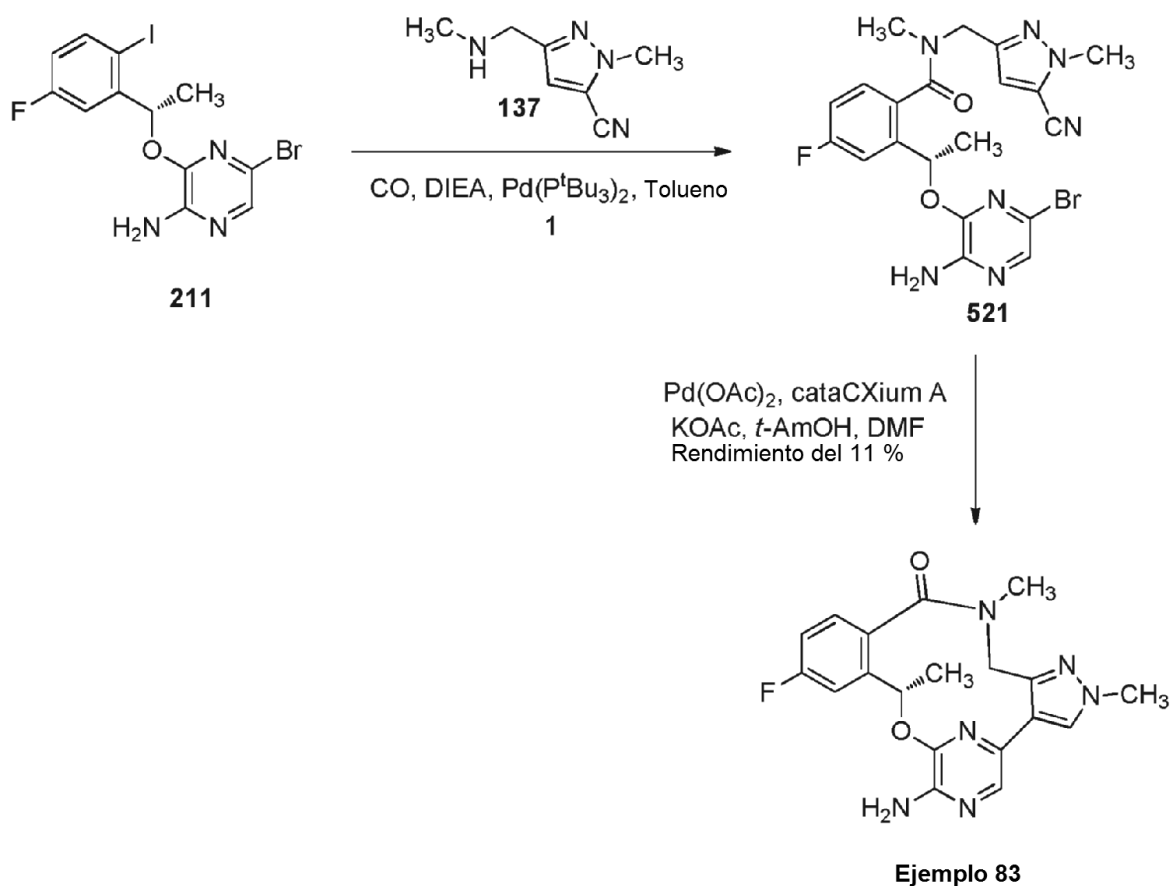
**Etapas 2:**

Se añadió NaOH (1,84 g, 46,1 mmol) en 1 ml de agua a una solución del **compuesto 520** (995 mg, 1,8 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 horas, la reacción se completó y se añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto desprotegido en bruto, que se usó directamente a la etapa de ciclación sin purificación adicional. A una solución de HATU (1,0 g, 2,56 mmol) en DMF (76 ml) se le añadió gota a gota una solución del producto en bruto y DIEA (5,1 ml, 29,3 mmol) en DMF (76 ml) y THF (7,6 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM). Después de la purificación, la RMN <sup>19</sup>F indicó que producto se contaminó por PF<sub>6</sub><sup>-</sup>. El producto de tipo cola se disolvió en EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (3 x), y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión

reducida para dar el **Ejemplo 82** en forma de un sólido de color blanco (480 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (dd, *J* = 10,32, 2,77 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J* = 8,56, 5,79 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,17 (td, *J* = 8,50, 2,64 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 6,03 (s, 2 H) 5,65 (dd, *J* = 6,29, 1,76 Hz, 1 H) 4,47 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 4,21 (d, *J* = 14,35 Hz, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 1,67 (d, *J* = 6,29 Hz, 3 H) 1,22 (t, *J* = 7,55 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

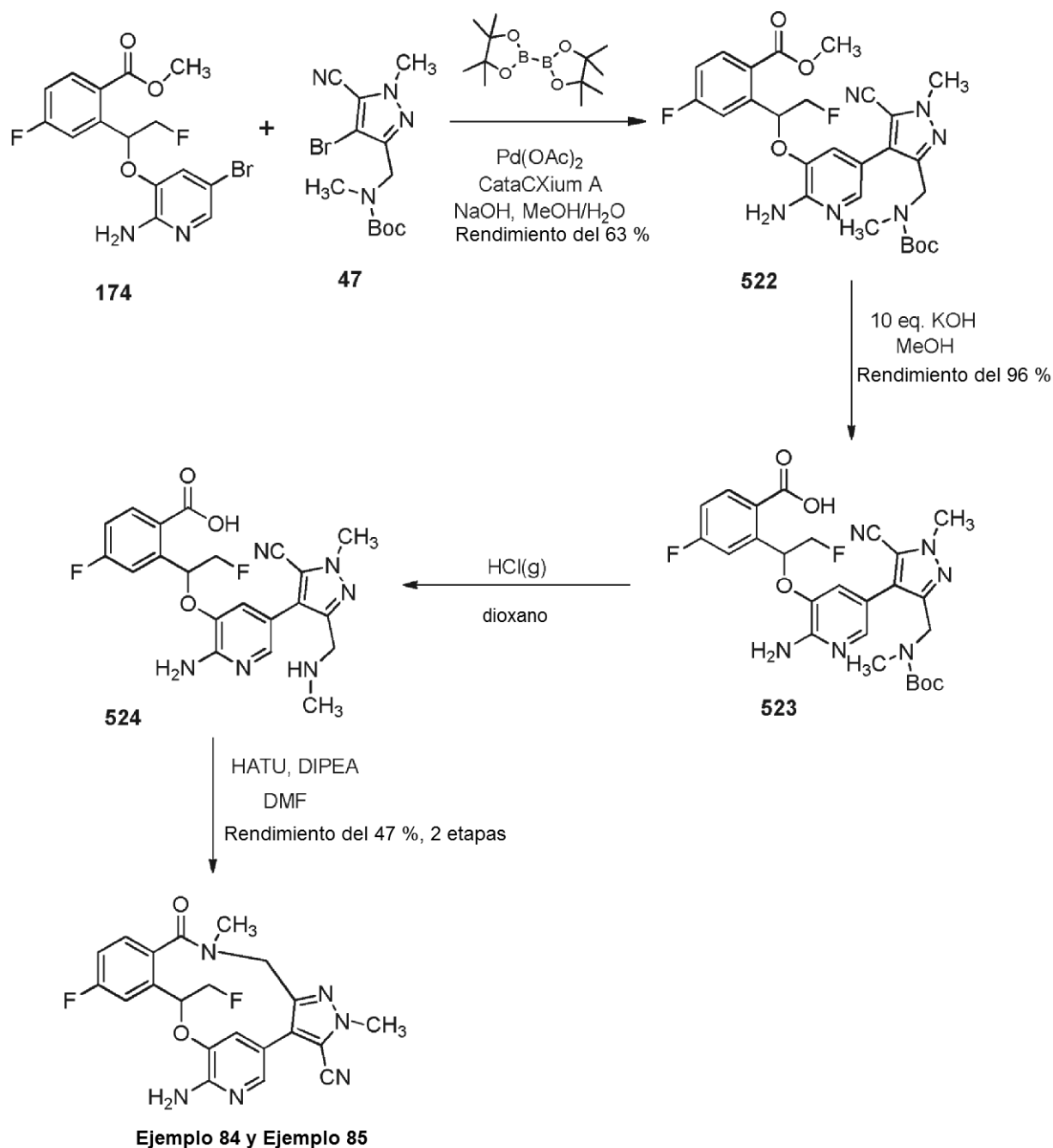
5

**Preparación de (10S)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 83)**



10 Usando el procedimiento de dos etapas del **Ejemplo 56**, el **Ejemplo 83** (41,4 mg, 11 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H) 7,44 (dd, *J* = 10,09, 2,63 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,57, 5,53 Hz, 1 H) 7,15 (td, *J* = 8,57, 2,76 Hz, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 5,74 - 6,04 (m, 1 H) 4,33 (d, *J* = 13,27 Hz, 1 H) 4,18 (d, *J* = 13,27 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 1,62 (d, *J* = 6,36 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 383 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Preparación de 7-amino-12-fluoro-10-(fluorometil)-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 84 y 85)**

**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 174** (0,7 g, 1,81 mmol), **compuesto 47** (1,22 g, 3,07 mmol) y bis-(pinacolato)diboro (1,38 g, 5,42 mmol) en metanol seco (280 ml) se le añadió NaOH (145 mg, 3,62 mmol) en agua (10 ml) en gas nitrógeno a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se desgasificara tres veces con nitrógeno, se añadieron cataCXium A (68 mg, 0,18 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (21 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno tres veces, y después se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1/1) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml). Después, la mezcla se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó a través de Biotage (éter de petróleo/EtOAc = 1:1, F<sub>r</sub> = 0,1) para dar el **compuesto 522** (0,7 g, 62,8 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 579 [M+Na]<sup>+</sup>

**Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 522** (0,5 g, 0,90 mmol) y KOH (0,5 g, 8,99 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 50 °C durante 24 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para

dar un residuo. El residuo se acidificó con HCl 1 N a pH~5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH=25:1, F<sub>r</sub>=0,3) para dar el **compuesto 523** (320 mg, 95,5 % de pureza, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 543 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Etapa 3:

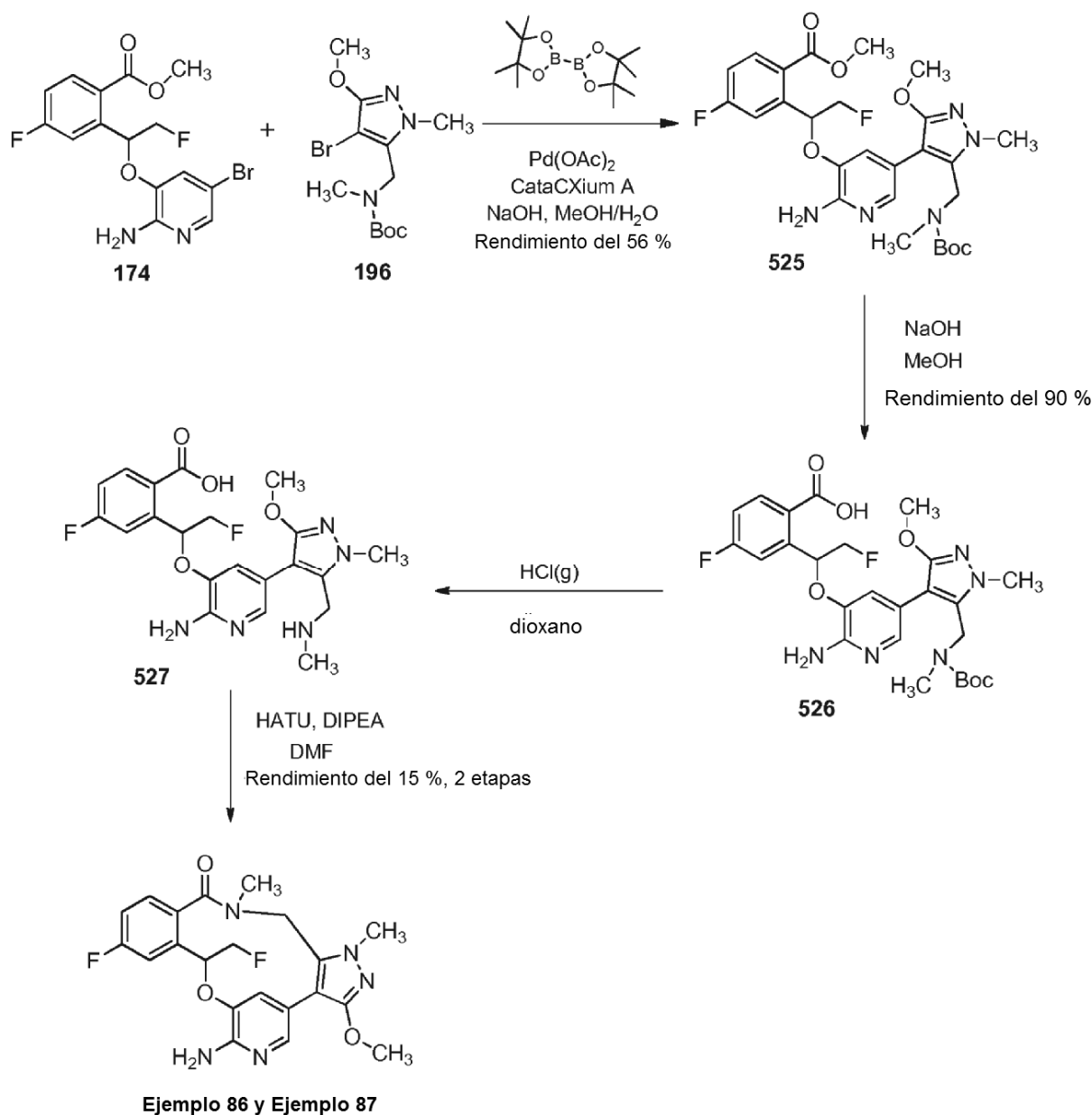
A una solución en agitación del **compuesto 523** (320 mg, 95 % puro, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota ~ 4 M HCl (g) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La CL-EM indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 524** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 443 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Etapa 4:

A una solución de HATU (155 mg, 0,4 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 424** (~0,29 mmol) y DIEA (0,60 g, 4,64 mmol) en DMF seca (8 ml) y THF seco (1 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 25:1, F<sub>r</sub>=0,3) para dar una mezcla del **Ejemplo 84** y el **Ejemplo 85** (80 mg, 52,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. La separación quiral se realizó por SFC preparativa en una columna Chiralcel OJ-H (50 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 4 ml/min. Tr (Pico 1) = 5,93 minutos y Tr (Pico 2) = 9,28 minutos, y dio un Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 27 %) y un Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 20 %).

**Ejemplo 84 (Pico 1):** ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,70 (s a, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,91-5,90 (m, 1H), 5,16-4,98 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,57-4,53 (d, 1H), 4,49-4,48 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>. **Ejemplo 85 (Pico 2):** ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,71 (s a, 1 H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,232-7,18 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,92-5,56 (dd, 1H), 5,12-4,95 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1 H), 4,53-4,50 (d, 1 H), 4,43-4,40 (d, 1 H), 4,09 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-10-(fluorometil)-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 86/Ejemplo 87)**

**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 174** (0,98 g, 2,5 mmol), **compuesto 196** (1,01 g, 3,03 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,905 g, 7,5 mmol) en metanol (320 ml) se le añadió NaOH (200 mg, 5 mmol) en agua (11 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se desgasificara tres veces con nitrógeno, se añadieron cataCXium A (116 mg, 0,325 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (74 mg, 0,325 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno tres veces, y se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc del 3/1 al 1/1) para dar el **compuesto 525** (800 mg, pureza del 94 %, 56 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07-8,03 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,28 (dd, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,55-6,54 (d, 1H), 6,53-6,42 (d, 1H), 6,43-6,37 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,89-3,85 (t, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

**Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 525** (800 mg, 1,42 mmol) y NaOH (1,14 g, 28,5 mmol) en metanol (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. El MeOH

se retiró al vacío para dar un residuo. El residuo se acidificó con HCl 6 N a pH~5. La mezcla se saturó con NaCl sólido y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 526** (700 mg, 89,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 514 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Etapa 3:

A una solución del **compuesto 526** (700 mg, 1,28 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió gota a gota HCl ~ 4 M (g) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC (EtOAc) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 527** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

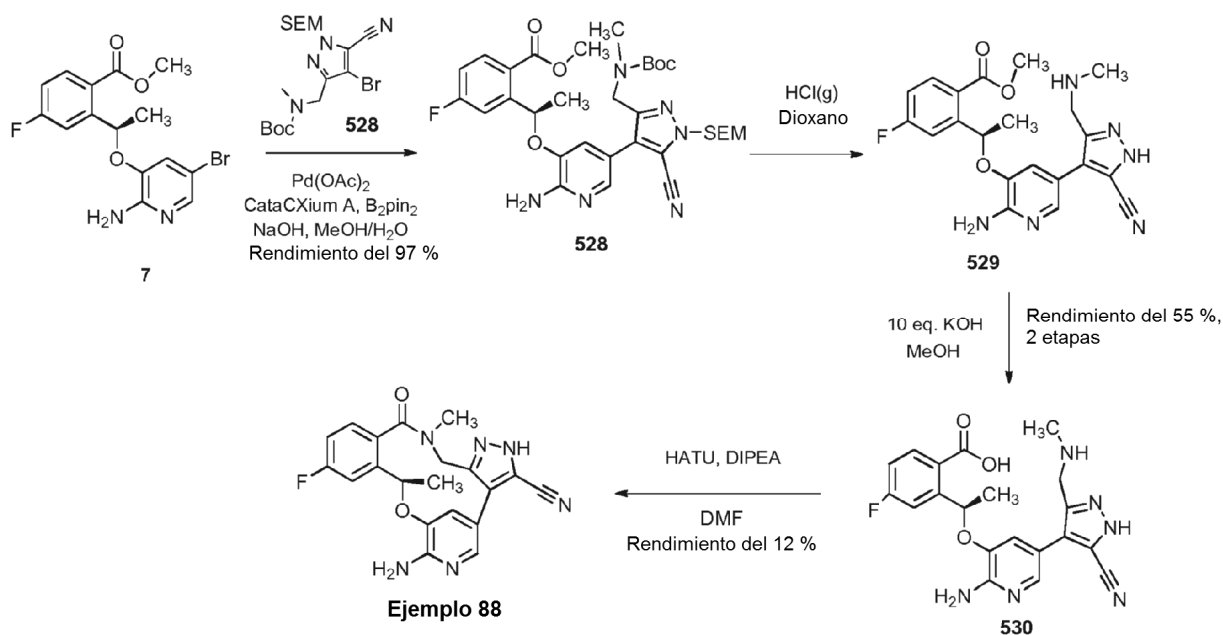
### Etapa 4:

A una solución de HATU (813 mg, 2,14 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió gota a gota la mezcla del **compuesto 527** (~636 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (3,69 g, 28,6 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc al 30-70 %) para dar una mezcla del **Ejemplo 86** y del **Ejemplo 87** (0,2 g, 36,3 %) en forma de un sólido de color rosa. La separación quiral se realizó por SFC preparativa en una columna Chiralcel OD-3 (50 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con etanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub> con un caudal de 4 ml/min. Tr (Pico 1) = 1,47 minutos y Tr (Pico 2) = 1,71 minutos, y dio un Pico 1 en forma de un sólido de color rosa (38 mg, 7 %) y un Pico 2 en forma de un sólido de color rosa (42 mg, 8 %).

**Ejemplo 86** (Pico 1): ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87-8,86 (d, 1 H), 7,34-7,31 (dd, 1 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,09-7,04 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 5,78-5,73 (d, 1 H), 4,91-4,78 (m, 4H), 4,45-4,41 (d, 1H), 4,33-4,30 (d, 1H), 3,94-3,91 (d, 3H), 3,74 (d, 3H), 3,16 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87** (Pico 2): ee del 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (s, 1H), 7,27-7,24 (dd, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,03-7,0 (m, 1H), 6,76-6,75 (s, 1H), 5,71-5,67 (d, 1H), 4,85-4,72 (m, 4H), 4,38-4,35 (d, 1 H), 4,27-4,23 (d, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,09 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

### 30 Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo [4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictotradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 88)



### Etapa 1:

A una solución del **compuesto 7** (600 mg, 1,62 mmol), **compuesto 214** (1,08 g, 2,44 mmol) y bis-(pinacolato)diboro (1,23 g, 4,86 mmol) en metanol (120 ml) se le añadieron cataCXium A (80 mg, 0,2 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (50 mg, 0,20 mmol). Después de la mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno, se añadió una solución de NaOH (130 mg, 3,2 mmol) en agua (10 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con



5 nitrógeno tres veces y después se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1, F<sub>r</sub> = 0,3) para dar el **compuesto 528** (650 mg, 96,8 % de pureza, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 655 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

10 A una solución en agitación del **compuesto 529** (350 mg, 96,8 % de pureza, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota ~ 4 M de HCl (g) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 529** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 424 [M+H]<sup>+</sup>

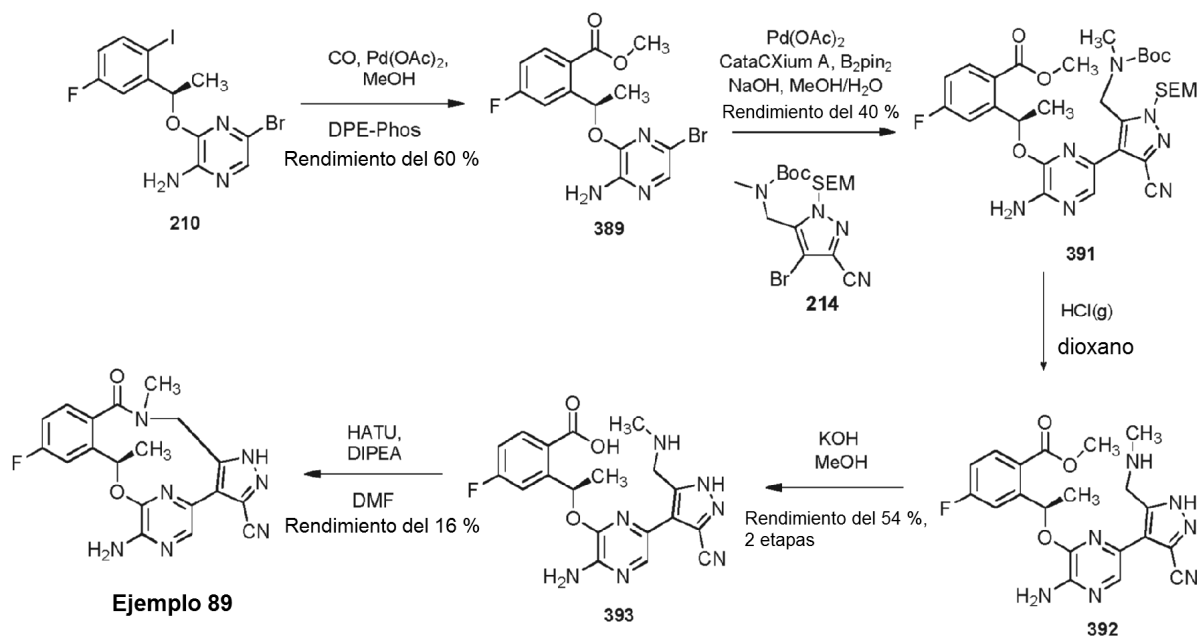
#### Etapa 3:

15 Una mezcla del **compuesto 529** (-0,47 mmol) y KOH (0,65 g, 11,7 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 50 °C durante 36 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. El MeOH se retiró al vacío para dar el residuo, que se acidificó con HCl ac. 1 N a pH-6. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2). La capa acuosa se liofilizó para dar el producto en bruto, que se diluyó con DCM/MeOH (5:1,20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para dar el **compuesto 530** (140 mg, 75 % de pureza, 54,4 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

20 A una solución de HATU (137 mg, 0,35 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 530** (140 mg, 75 % de pureza, 0,25 mmol) y DIEA (516 mg, 4 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH =25:1, F<sub>r</sub> = 0,3) para dar el material en bruto, que se purificó adicionalmente por SFC preparativa (Chiralcel OD-3, 150x4,6 mm I.D., 3µm. Tiempo de retención 6,93 min Fase móvil: metanol (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub> dl 5 % al 40 % Caudal: 3 ml/min) seguido de HPLC preparativa para proporcionar el **Ejemplo 88** (12 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,76-5,73 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,81-1,80 (d, 3H). CLEM *m/z* 392 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo [4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 89)



#### Etapa 1:

35 Una mezcla del **compuesto 210** (1,5 g, 3,42 mmol), DIPEA (1,76 g, 13,68 mmol), DPE-Phos (0,3 g, 0,58 mmol) y

Pd(OAc)<sub>2</sub> (77 mg, 0,34 mmol) en MeOH (50 ml) se agitó a 40 °C en una presión de 1 MPa (10 bar) de CO durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que la reacción casi se completó. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3:1, F<sub>r</sub>: 0,5) para dar el **compuesto 531** (0,76 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### 5 **Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 531** (300 mg, 0,81 mmol), **compuesto 214** (541 mg, 1,22 mmol) y bis-(pinacolato)-diboro (617 mg, 2,43 mmol) en metanol (60 ml) se le añadieron cataCXium A (40 mg, 0,1053 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 mg, 0,1053 mmol). Después de la mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno, se añadió una solución de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) en agua (12 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno tres veces y después se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc del 10/1 al 3/1) para dar el **compuesto 532** (400 mg, 53 % de pureza, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 655 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 **Etapas 3:**

A una solución en agitación del **compuesto 532** (400 mg, 53 % de pureza, 0,32 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota ~ 4 M de HCl (g) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CL-EM mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 533** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

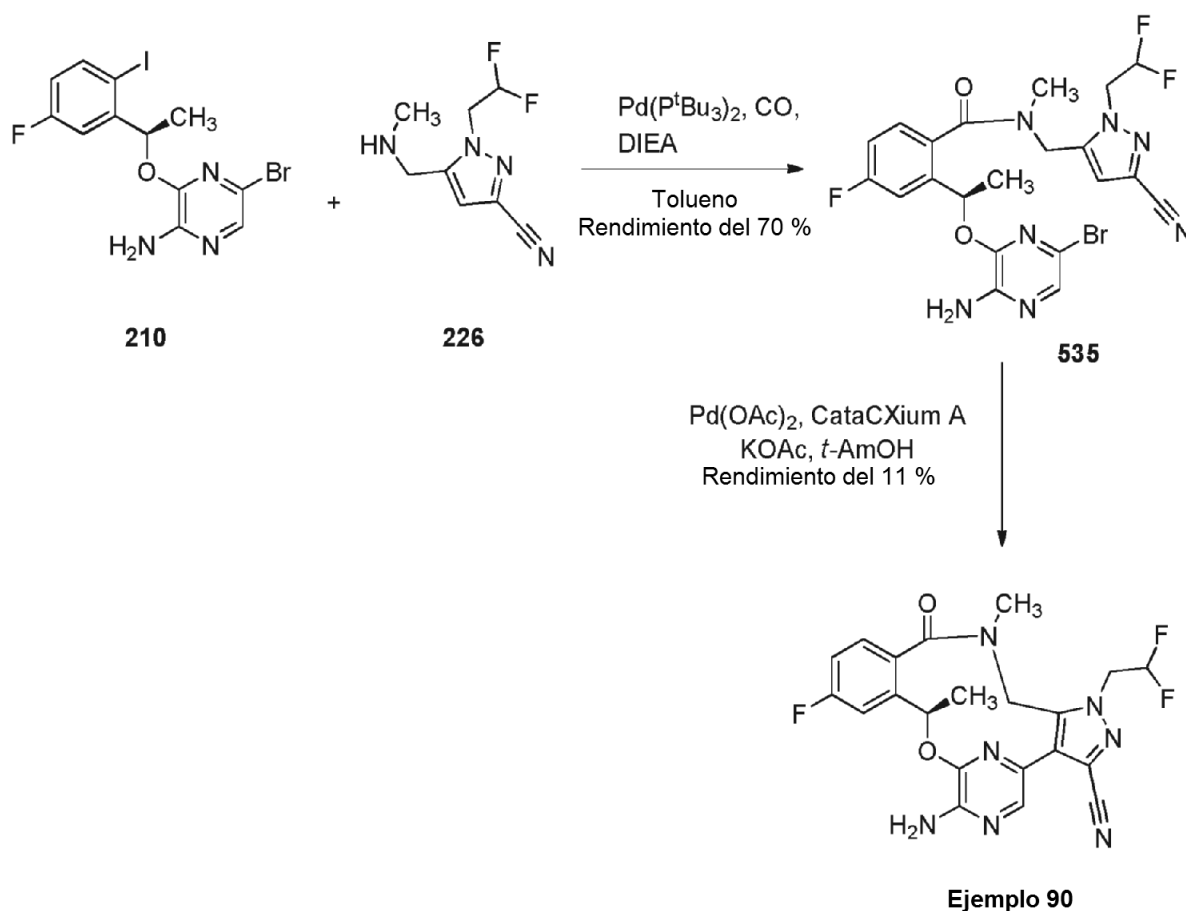
#### 25 **Etapas 4:**

Una mezcla del **compuesto 533** (-300 mg) y KOH (0,395 g, 7,0 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 50 °C durante 36 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. MeOH se retiró al vacío para dar el residuo, que se acidificó con HCl ac. 1 N a pH-5. La mezcla se saturó con NaCl sólido y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 534** (180 mg, 39,8 % de pureza, 53,8 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 **Etapas 5:**

A una solución de HATU (250 mg, 0,66 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 534** (180 mg, 0,44 mmol) y DIEA (908 mg, 7,04 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 2:1-1:2) para dar el **Ejemplo 89** (10,5 mg, 15,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 7,30-7,26 (dd, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,75-4,72 (d, 1H), 4,28-4,25 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,17-1,15 (d, 3H). CLEM ES *m/z* 393 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-1-(2,2-difluoroetil)-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 90)**

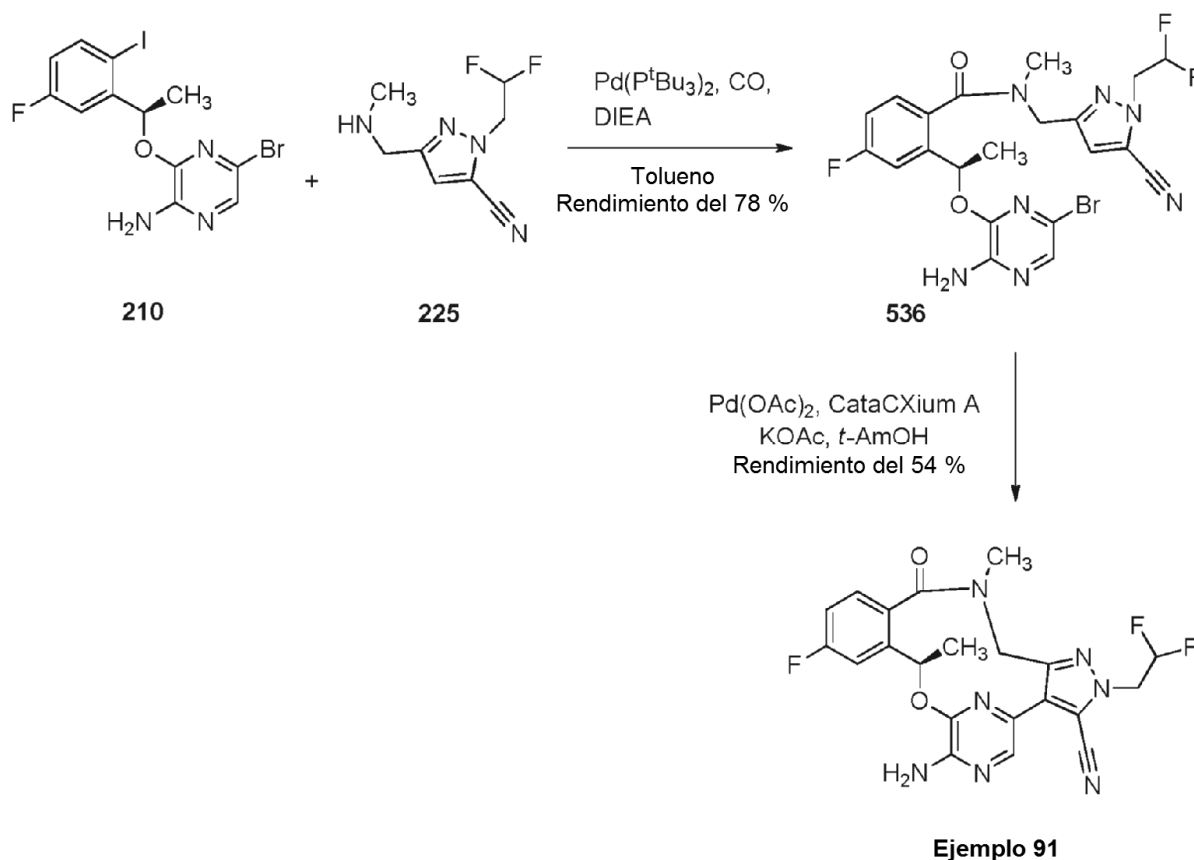
**Etapa 1:**

Se añadió Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (97 mg, 0,191 mmol) a una mezcla del **compuesto 226** (450 mg, 1,91 mmol), **compuesto 210**, (R)-5-bromo-3-(1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi)-pirazin-2-amina (838 mg, 1,91 mmol) y DIEA (1,23 g, 9,55 mmol) en tolueno desgasificado (50 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de CO (0,4 MPa (4 bar)) a 80 °C durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc/heptano), dando el **compuesto 535** (750 mg, 72 %) en una forma de sólido de color crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 - 7,08 (m, 5H), 6,75 (s, 2H), 6,51 (tt, J = 54,4, 3,5 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,01 - 4,35 (m, 4H), 2,95 (d, J = 44,5 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM m/z 538/540 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (24,0 mg, 0,11 mmol) y cataCXium A (78,0 mg, 0,22 mmol) a una mezcla del **compuesto 535** (300 mg, 0,56 mmol), KOAc (274 mg, 2,8 mmol) y alcohol *t*-amílico desgasificado (12,0 ml) en un vial de microondas de 20 ml y se agitó en irradiación con microondas (130 °C) durante 2,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 70 % en heptanos). Las fracciones que contenían el producto (F<sub>r</sub> = 0,35) se evaporaron (producto no limpio por TLC). El residuo se volvió a purificar por cromatografía en columna (acetona al 20 % en DCM). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron (una impureza de ejecución cercana estaba aún presente por TLC). El residuo se volvió a purificar por cromatografía en columna (TBME al 70 % en heptanos). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml). Se añadió lentamente agua (aprox. 4 ml) mientras que se agitaba para precipitar el producto. El disolvente se decantó cuidadosamente de los sólidos resultantes, se secaron al vacío durante una noche para dar el **Ejemplo 90** (28,0 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 10,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1 H), 7,23 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,76 (s, 2H), 6,66 - 6,32 (m, 1 H), 5,93 - 5,78 (m, 1 H), 5,19 - 4,87 (m, 2H), 4,72 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 2,86 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CLEM ES m/z 458 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-2-(2,2-difluoroetil)-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 91)**

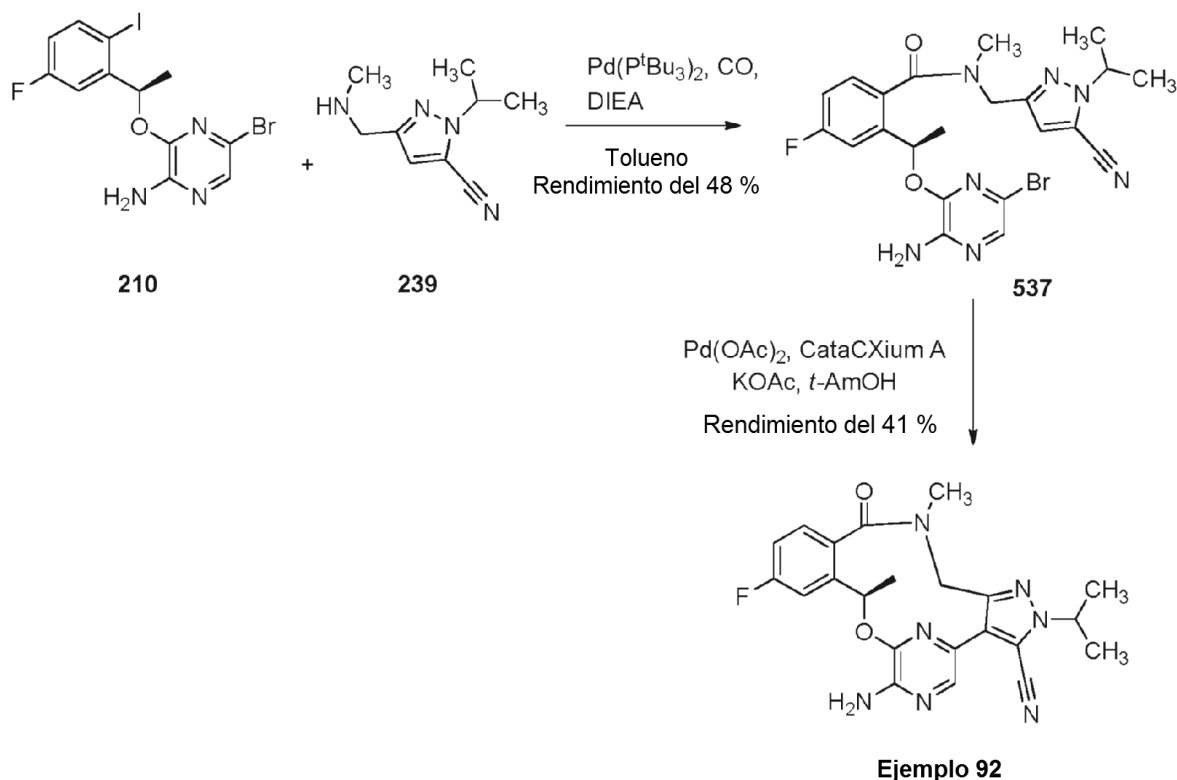
**Etapas 1:**

Se añadió  $\text{Pd(P}^t\text{Bu}_3)_2$  (32 mg, 0,064 mmol) a una mezcla del **compuesto 210**, (R)-5-bromo-3-(1-(5-fluoro-2-yodofenil)etoxi)pirazin-2-amina (280 mg, 0,64 mmol), **compuesto 225** (150 mg, 0,64 mmol) y DIEA (413 mg, 3,2 mmol) en tolueno desgasificado (20 ml). Después, la mezcla se agitó en una atmósfera de CO (0,4 MPa (4 bar)) a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 40 % al 75 % en heptanos), dando el **compuesto 536** (270 mg, 78 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,70 - 7,06 (m, 5H), 6,73 (s, 2H), 6,43 (tt,  $J = 54,0, 3,0$  Hz, 1 H), 6,04 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 4,95 - 4,27 (m, 4H), 2,93 (m, 3H), 1,57 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). CLEM  $m/z$  538/540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

Una mezcla del **compuesto 536** (108 mg, 0,20 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (6,60 mg, 0,03 mmol), cataCXium A (21,4 mg, 0,06 mmol), KOAc (98 mg, 1,0 mmol) en alcohol *t*-amílico desgasificado (7,0 ml) se agitó en irradiación con microondas (120 °C) durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró, después se purificó por cromatografía en columna (1:1 de EtOAc/heptanos), dando el **Ejemplo 91** (75 mg, 54 %) en forma de un polvo de color crema. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J = 10,1,2,7$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,5, 5,7$  Hz, 1H), 7,17 (td,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,49 (tt,  $J = 53,9, 2,8$  Hz, 1 H), 5,91 (cd,  $J = 6,5, 1,8$  Hz, 1 H), 4,88 (td,  $J = 15,8, 2,8$  Hz, 2H), 4,35 (c,  $J = 13,7$  Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,64 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). CLEM  $m/z$  458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-2-(propan-2-il)-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 92)**

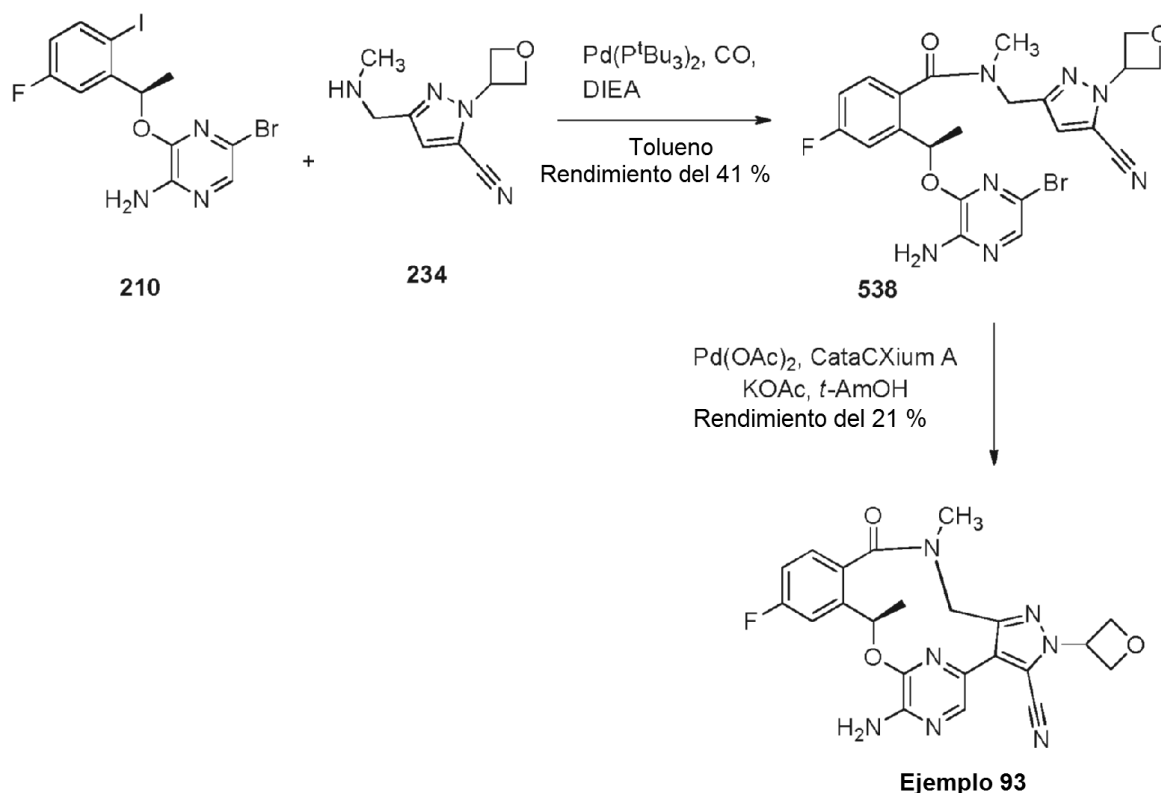
**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **compuesto 537** (200 mg, 48 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69 - 6,98 (m, 5H), 6,74 (s, 2H), 6,17 - 5,90 (m, 1 H), 4,95 - 4,22 (m, 3H), 2,93 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 6H). CLEM ES *m/z* 516/518 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **Ejemplo 92** (70 mg, 41 %) en forma de un polvo de color crema. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 10,1,2,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,17 (td, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2H), 5,90 (cd, *J* = 6,4, 1,9 Hz, 1 H), 4,77 (sept., *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,41 - 4,24 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (dd, *J* = 6,6, 1,1 Hz, 6H). CLEM ES *m/z* 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-2-(oxetan-3-il)-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 93)**

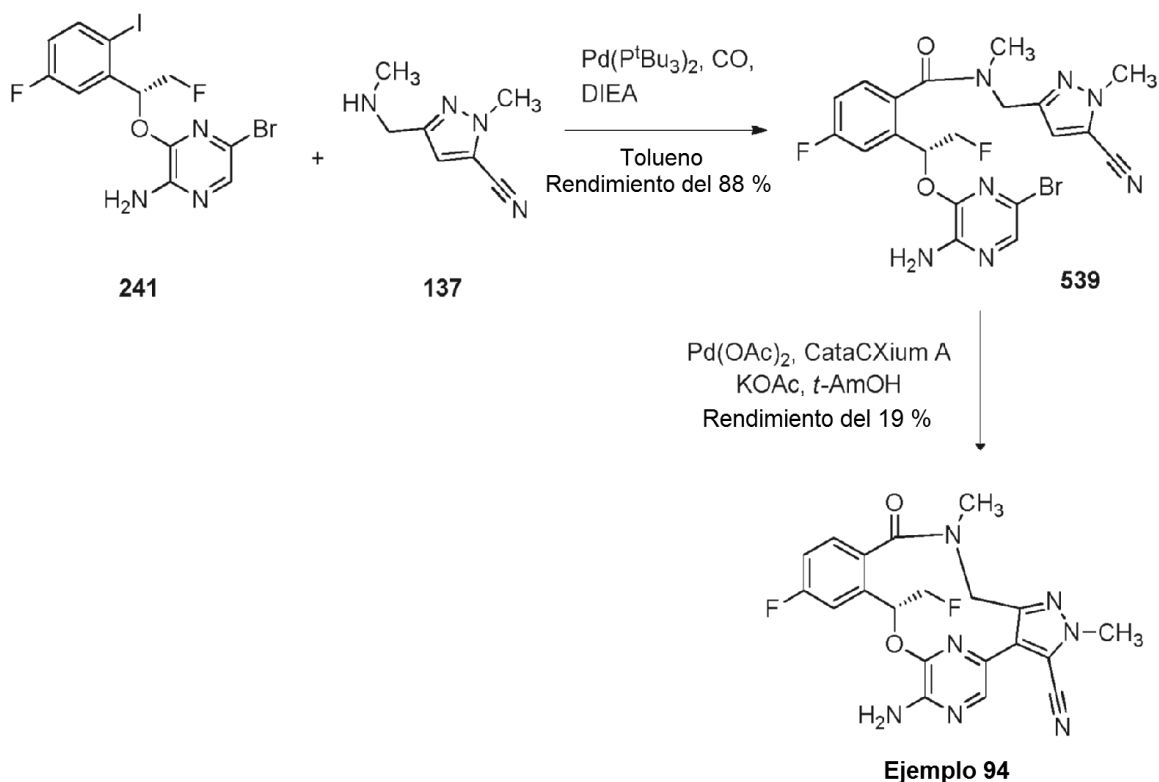
**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **compuesto 538** (376 mg, 41 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (s, 1 H), 7,23 (dd,  $J = 8,5, 5,5$  Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J = 9,7, 2,6$  Hz, 1 H), 7,01 (td,  $J = 8,3, 2,6$  Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,10 (c,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 5,66 (tt,  $J = 7,7, 6,2$  Hz, 1 H), 5,17 - 4,98 (m, 7H), 4,65 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1 H), 3,04 (s, 3H), 1,74 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H). CLEM ES  $m/z$  530/532  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **Ejemplo 93** en forma de un sólido de color amarillo (63 mg, rendimiento del 21 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,76 (s, 1 H), 7,48 (dd,  $J = 10,1,2,7$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,5, 5,7$  Hz, 1H), 7,18 (td,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,96 - 5,87 (m, 1 H), 5,76 (tt,  $J = 7,5, 6,0$  Hz, 1 H), 5,04 - 4,91 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,65 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H). CLEM ES  $m/z$  450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10-(fluorometil)-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciclo-tetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 94)**

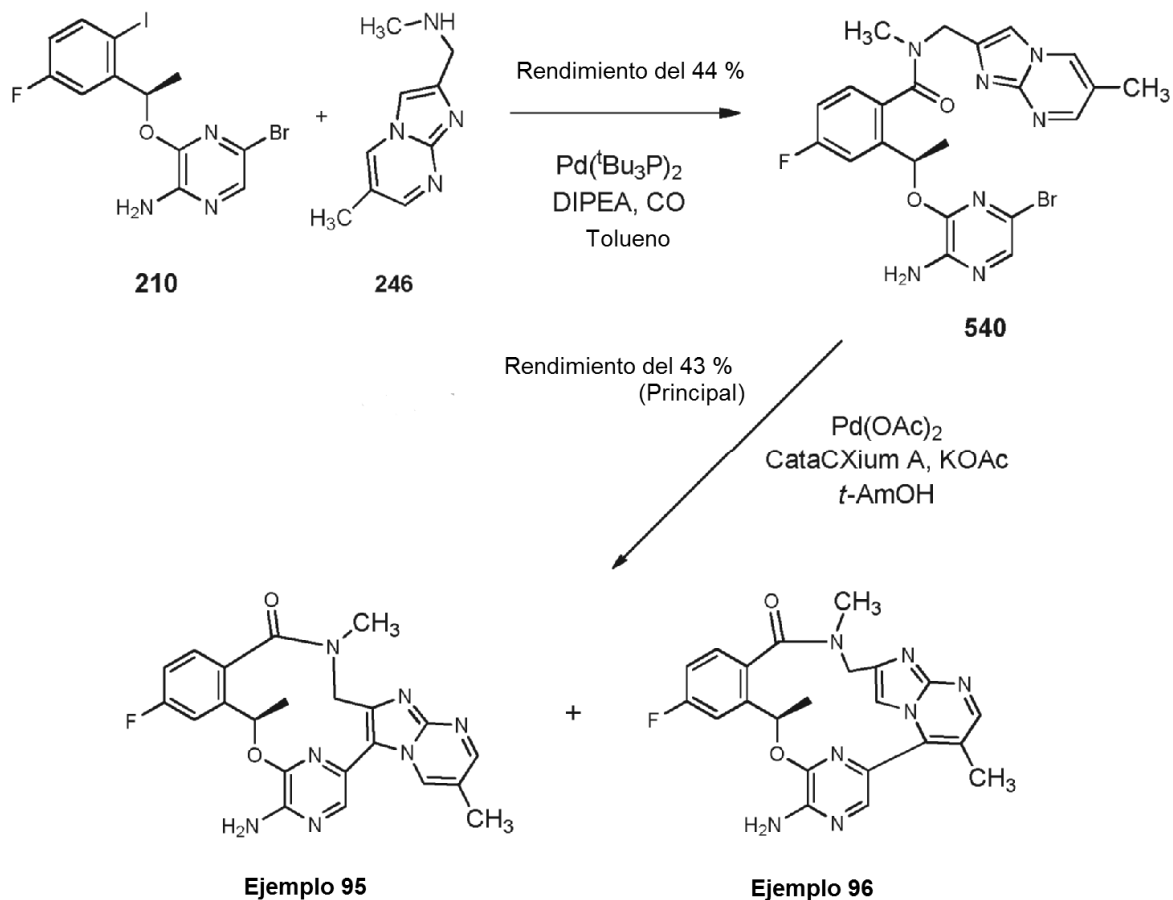
**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **compuesto 539** (0,08 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 **Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **Ejemplo 94** (16 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco (63 mg, rendimiento del 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1 H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,17-6,11 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,56-4,53 (d, 1 H), 4,40-4,37 (d, 1 H), 4,14 (s, 3H), 3,05 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 **Preparación de 12-fluoro-1,14-dimetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno)-pirazolo[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacicloheptadecin-17-amina (Ejemplo 95) y (11R)-8-amino-13-fluoro-4,11,17-trimetil-17,18-dihidro-9,5:19,1-di(azeno)pirimido[6,1-*h*][2,5,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-16(11H)-ona (Ejemplo 96)**

**Etapla 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 91** se usó para preparar el **compuesto 540** (245 mg, 44 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (dt, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1 H), 8,49 - 8,25 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,63 - 7,46 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 0H), 7,27 - 7,05 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,09 (t, *J* = 6,5 Hz, 0H), 6,00 (d, *J* = 16,3 Hz, 0H), 4,97 - 4,67 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 18,3 Hz, 1 H), 3,06 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 4H), 1,59 (dt, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 4H). CLEM ES *m/z* 511/513 [M+H]<sup>+</sup>.

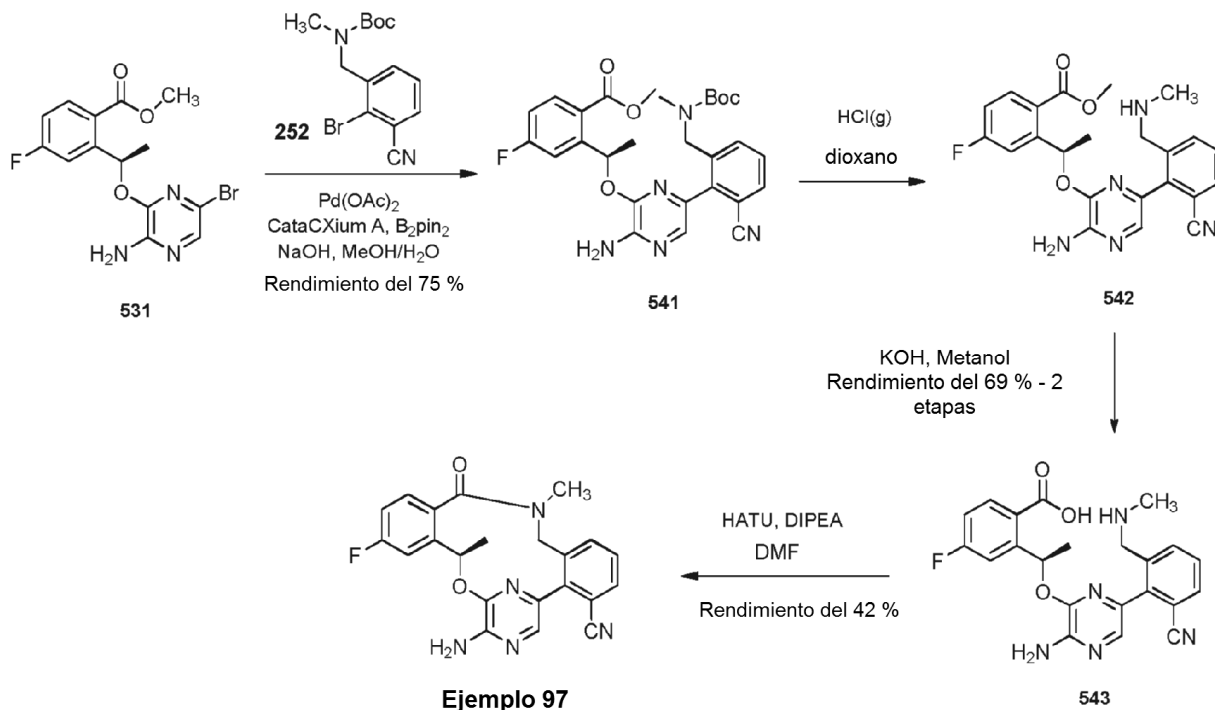
**Etapla 2:**

El **compuesto 540** (230 mg, 0,45 mmol) y KOAc (219 mg, 2,23 mmol) se mezclaron en alcohol *terc*-amílico (15 ml). La mezcla se desgasificó (burbujeando nitrógeno durante 30 minutos), después se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0,09 mmol) y cataCXium A (64 mg, 0,18 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó en el microondas durante 2 horas a 120 °C. La CL-EM de la mezcla en bruto, mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes EtOAc/MeOH del 100:0 al 90:10). El vidrio de color amarillo obtenido (macrociclo puro que aún contenía EtOAc) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió agua (20 ml). La mezcla se concentró al vacío, después se secó por congelación para dar el **Ejemplo 95** en forma de un sólido de color amarillo pálido (82 mg, rendimiento del 43 %, pureza del 97 % por CL-EM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (dd, *J* = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 10,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,17 (td, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2H), 6,18 - 5,92 (m, 1 H), 4,62 - 4,19 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup>. Las fracciones mezcladas de la columna se purificaron por HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 96** (15 mg, rendimiento del 7 %, pureza del 92 % por CL-EM) en forma de una mezcla de dos conformémeros por RMN <sup>1</sup>H (mezcla aproximadamente 1:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,81 - 7,72 (m, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 0,5H), 7,48 (dd, *J* = 10,4, 2,7 Hz, 0,5H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 0,5H), 7,34 (s, 0,5H), 7,04 (td, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 6,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 0,5H), 5,24 (dd, *J* = 15,9, 8,5 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J* = 38,3, 15,9 Hz, 1 H), 2,97 (s, 1,5H), 2,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,32 (s, 1,5H), 1,63 (dd, *J* = 9,0, 6,5 Hz, 1,5H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz,



1,5H). CLEM ES  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (5R)-8-amino-3-fluoro-5,17-dimetil-18-oxo-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(azeno)dibenzo[g,l][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-12-carbonitrilo (Ejemplo 97)**



5 **Etapa 1:**

A una solución del **compuesto 531** (300 mg, 0,81 mmol), **compuesto 252** (393 mg, 1,21 mmol) y bis-(pinacolato)diboro (610 mg, 2,43 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió catacxium A (38 mg, 0,1053 mmol) y se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (24 mg, 0,1053 mmol). Después de la mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno, se añadió una solución de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) en agua (12 ml) a la mezcla anterior en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno tres veces y después se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc del 10/1 al 5/1) para dar el **compuesto 541** (400 mg, 80 % de pureza, 75 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM  $m/z$  535  $[M+H]^+$ .

**Etapa 2:**

A una solución en agitación del **compuesto 541** (400 mg, 80 % de pureza, 0,61 mmol) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota ~ 4 M de HCl (g) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CL-EM mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 542** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  435  $[M+H]^+$ .

**Etapa 3:**

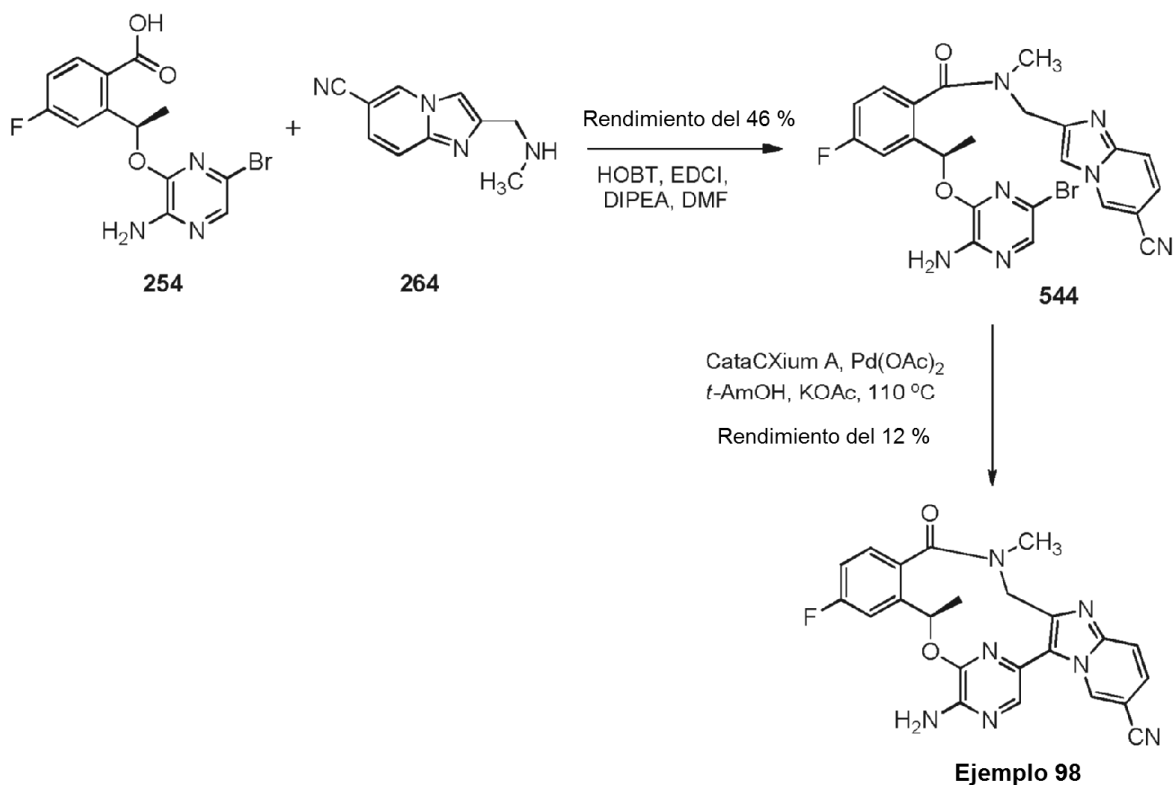
Una mezcla del **compuesto 542** (-300 mg) y KOH (316 mg, 5,65 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, y se ajustó a pH ~ 5 con HCl 0,5 N. El acuoso se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 543** (0,2 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM  $m/z$  422  $[M+H]^+$ .

**Etapa 4:**

A una solución de HATU (271 mg, 0,69) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota la solución mezcla del **compuesto 543** (200 mg, 0,47 mmol) y DIPEA (980 mg, 7,6 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de

EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc 5:1-1:1) para dar el **Ejemplo 97** (80,8 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1 H), 7,50-7,47 (m, 1 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 7,18-7,17 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,34-6,29 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,65-4,62 (d, 1H), 4,15-4,12 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,79-1,78 (d, 3H). CLEM ES m/z 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de (5R)-8-amino-3-fluoro-5,19-dimetil-20-oxo-5,18,19,20-tetrahidro-7,11-(azeno)pirido[2',1':2,3]imidazo[4,5,11][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-14-carbonitrilo (Ejemplo 98)**



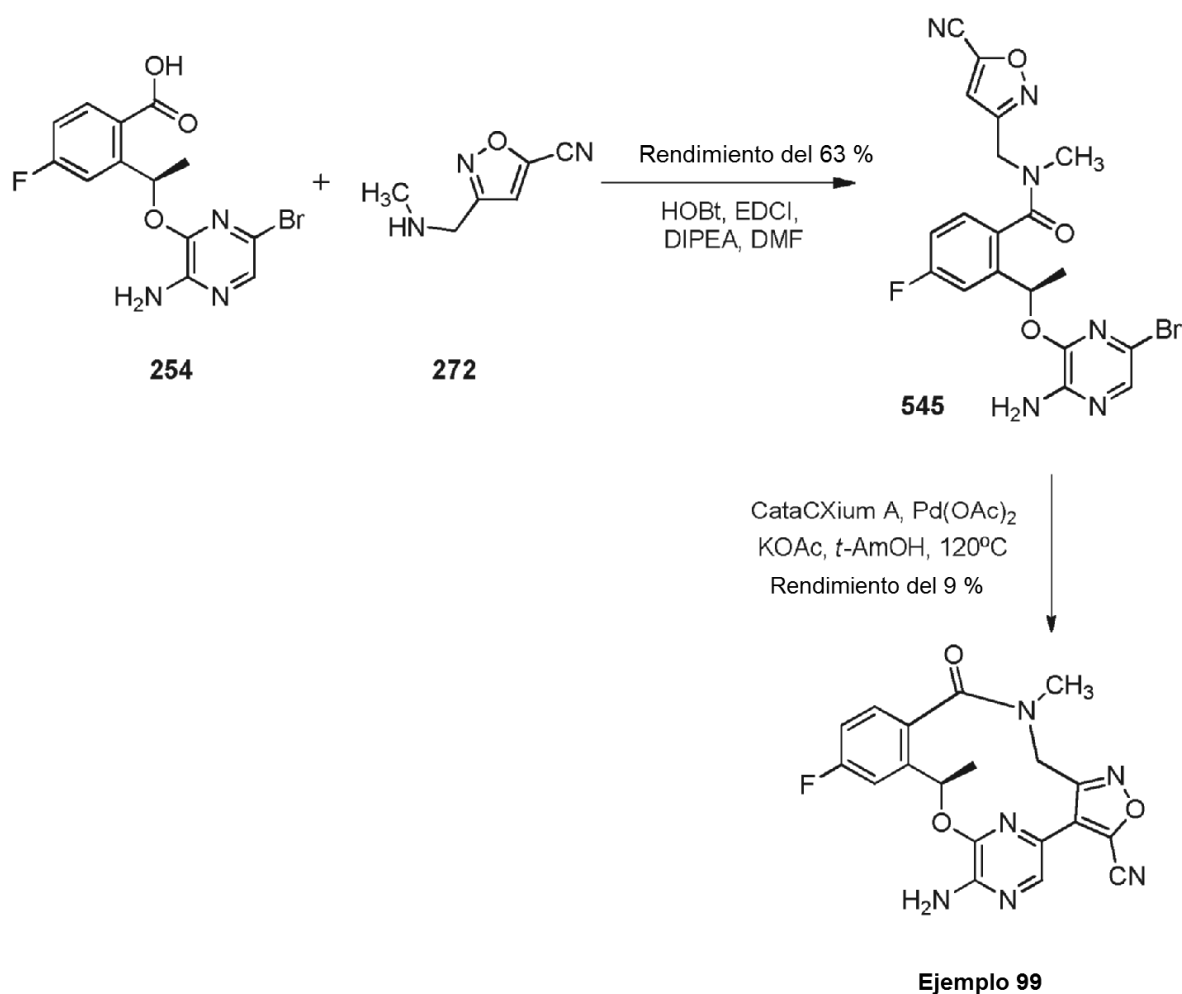
10 **Etapa 1:**

A una mezcla del **compuesto 254** (0,217 g, 0,611 mmol), **compuesto 264** (0,15 g, 0,673 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió EDCI (0,176 g, 0,916 mmol), HOBT (0,124 g, 0,916 mmol) y DIPEA (0,394 g, 3,055 mmol) a  $-35^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $\sim 30^\circ\text{C}$  durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayoría del **compuesto 254** se consumió. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml x 5), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep para obtener el **compuesto 544** (150 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

**Etapa 2:**

20 La reacción se ejecutó en tres lotes de 50 mg en idénticas condiciones. A una mezcla del **compuesto 544** (0,05 g, 0,095 mmol), cataCXium (4,25 mg, 0,0118 mmol), *t*-AmOH (1,94 mg, 0,019 mmol) y KOAc (46,55 mg, 0,475 mmol) en DMAc destilado recientemente (8 ml) se le añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2,66 mg, 0,0118 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante 12 h. La CLEM mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y después se lavó con salmuera (5 ml x 4). La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep. y después se volvió a purificar por HPLC preparativa de fase inversa para obtener el **Ejemplo 98** (15,4 mg, 12 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol  $d_4$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ): 89,38-9,37 (m, 1 H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,84-1,82 (dd, 3H). CLEM m/z 444  $[\text{M}+1]^+$ .

30 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 99)**

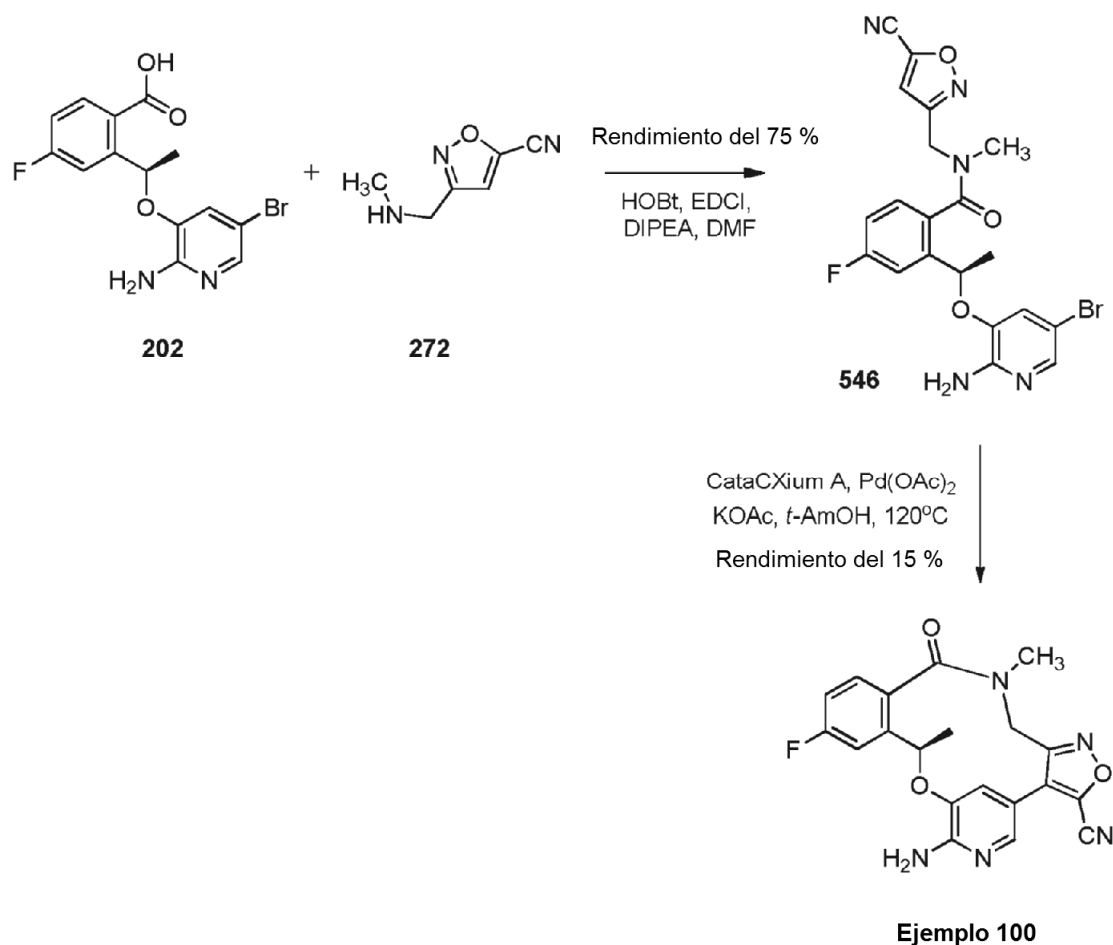
**Etapas 1:**

5 A una solución en agitación del **compuesto 254** (250 mg, 0,7 mmol), **compuesto 272** (145 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (271 mg, 2,1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HOBt (143 mg, 1,05 mmol) y EDCI (135 mg, 1,05 mmol) a  $-35^\circ\text{C}$  en  $\text{N}_2$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 5), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (sílice. gel.  $F_r = 0,3$ , éter de petróleo/EtOAc = 2:1-1:1) para dar el **compuesto 545** (210 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,02-4,98 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,77-4,74 (d, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,74-1,72 (d, 3H).

**Etapas 2:**

15 Una mezcla del **compuesto 545** (200 mg, 0,42 mmol), KOAc (0,21 g, 2,15 mmol), cataCXium A (18 mg, 0,0504 mmol) y  $\text{Pd(OAc)}_2$  (5,6 mg, 0,025 mmol) en  $t\text{-AmOH}$  (20 ml) se agitó a  $120^\circ\text{C}$  durante 18 horas. La CL-EM indicó ~ el 30 % del compuesto deseado. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 5), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el **Ejemplo 99** (14,1 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,29-7,28 (d, 1H), 7,23-7,22 (d, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08-6,05 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,7-4,45 (dd, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). CLEM  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 100)**

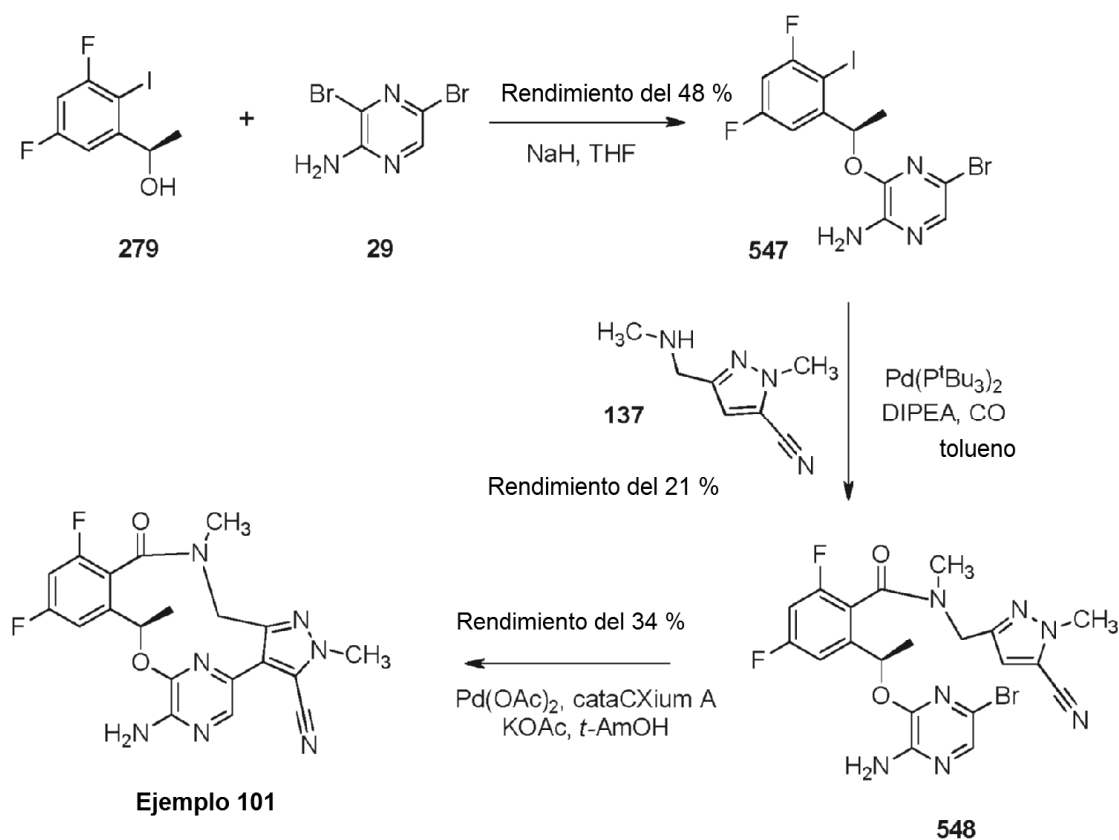
**Etapas 1:**

5 A una solución en agitación del **compuesto 202** (400 mg, 1,13 mmol), **compuesto 272** (234 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (437 mg, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió HOBt (230 mg, 1,7 mmol) y EDCI (219 mg, 1,7 mmol) a -35 °C en N<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) indicó que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 5), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice F<sub>r</sub> = 0,2, éter de petróleo/EtOAc = 2:1-1:1) para dar el **compuesto 546** (400 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,50-5,46 (m, 1 H), 4,94-4,91 (d, 1 H), 4,74 (s, 2H), 4,80-4,76 (d, 1 H), 3,14 (s, 3H), 1,66-1,65 (d, 3H)

**Etapas 2:**

15 Una mezcla del **compuesto 546** (170 mg, 0,358 mmol), KOAc (0,175 g, 1,8 mmol), cataCXium A (15 mg, 0,043 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0,022 mmol) en t-AmOH (20 ml) se agitó a 120 °C durante 18 horas. La CL-EM indicó ~ el 30 % del compuesto deseado. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 5), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (F<sub>r</sub> = 0,38, éter de petróleo/EtOAc = 3 : 1) para dar el **Ejemplo 100** (21 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92-7,91 (s, 1 H), 7,32-7,26 (m, 1 H), 7,24-7,23 (d, 1 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,72-5,70 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,81-1,79 (d, 3H). CLEM m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación de (10R)-7-amino-12,14-difluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 101)**

**Etapas 1:**

Una solución del **compuesto 279** (4,24 g, 14,9 mmol) en THF seco (24 ml) se añadió gota a gota a una suspensión enfriada (0 °C) de NaH (al 60 % en aceite, 746 mg, 18,6 mmol) en THF seco (24 ml). La mezcla se agitó 10 min a 0 °C, después 30 min a temperatura ambiente antes de añadir una solución del **compuesto 29** (3,14 g, 12,4 mmol) en THF seco (24 ml) de una vez. La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas, después se enfrió a TA. Se añadió cuidadosamente (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes: heptanos/EtOAc del 98:2 al 75:25). El sólido espeso obtenido (4,6 g) se suspendió en heptanos (~100 ml) durante 72 horas. La suspensión obtenida se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el **compuesto 547** (2,73 g, rendimiento del 48 %, pureza del 99 % por CL-EM) en forma de un polvo beis. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (s, 1 H), 7,55 - 7,42 (m, 1 H), 7,31 (td, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 6,75 (s, 2H), 6,23 (c, J = 6,5 Hz, 1 H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CLEM m/z 455/457 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

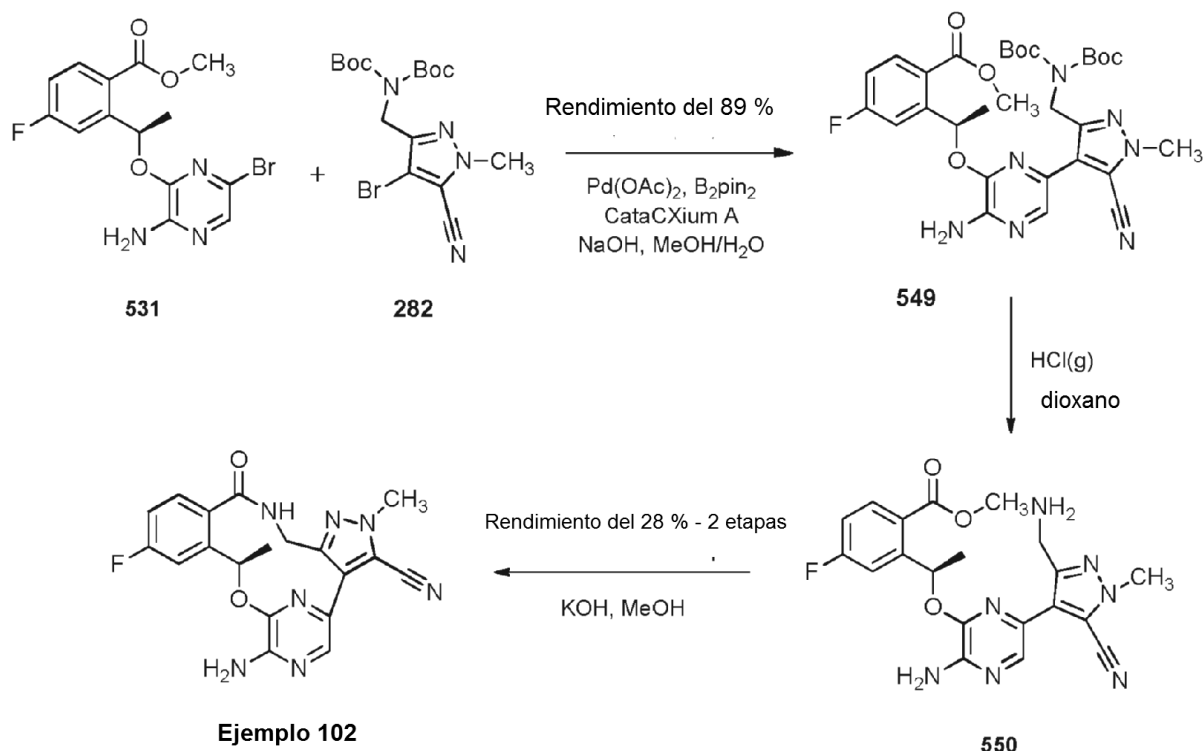
El **compuesto 547** (2,0 g, 4,4 mmol), **compuesto 137** (sal HCl, 974 mg, 4,4 mmol) y DIEA (3,8 ml, 21,9 mmol) se disolvieron en tolueno (127 ml). Se añadió Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (224 mg, 0,44 mmol) (la reacción se volvió de color negro) y la mezcla se calentó a 85 °C en CO (4 MPa (4 bar)) durante 18 horas. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de arbocel, se aclaró con EtOAc (~100 ml) y los licores madre se concentraron. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes heptanos/EtOAc del 4:1 al 1:1) para dar el **compuesto 548** (460 mg, rendimiento del 21 %, pureza del 89 % por CL-EM) en forma de un sólido espumoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,39 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 5,98 (c, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,83 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H). CLEM m/z 506/508 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3:**

Una solución del **compuesto 548** (230 mg, 0,45 mmol) en alcohol *terc*-amílico (9 ml) se desgasificó (3 ciclos de N<sub>2</sub>/al vacío) a 100 °C. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mg, 0,07 mmol), cataCXium A (49 mg, 0,14 mmol) y KOAc (227 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se desgasificó (3 ciclos de N<sub>2</sub>/al vacío) a 100 °C. Después, la mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se añadió DCM (50 ml) y la suspensión se filtró. Las aguas madre se concentraron al vacío y el aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyentes: heptanos/EtOAc del 3:1 al 1:1) para dar el macrociclo en forma de

un polvo de color beis (102 mg, rendimiento del 53 %, pureza del 99 % por CL-EM). Este polvo se suspendió en MeOH (~2 ml) y se suspendió durante una noche. La suspensión se filtró y los sólidos de color blanco obtenidos se secaron cuidadosamente al vacío (0,03 KPa (0,3 mbar)) a 80 °C durante 6 horas. El **Ejemplo 101** se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (65 mg, rendimiento del 34 %, pureza del 100 % por CL-EM). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,29 (td, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1 H), 6,79 (s, 2H), 5,94 - 5,73 (m, 1 H), 4,42 (dd, *J* = 13,8, 1,9 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazolo [4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 102)**



10

**Etapas 1:**

A una solución del **compuesto 531** (0,2 g, 0,54 mmol), **compuesto 282** (336 mg, 0,81 mmol) y bis-(pinacolato)di-boro (407 g, 1,62 mmol) en metanol (40 ml) se le añadieron cataCXium A (25 mg, 0,07 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,07 mmol). Después de la mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno, se añadió una solución de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) en agua (12 ml) a la mezcla anterior en gas nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con gas nitrógeno tres veces y después se sometió a reflujo durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 3/1) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc del 10/1 al 5/1) para dar el **compuesto 549** (400 mg, 75 % de pureza, 89 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 648 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

A una solución en agitación del **compuesto 549** (400 mg, 75 % de pureza, 0,48 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota ~ 4 M de HCl (g) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La CL-EM mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el **compuesto 550** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

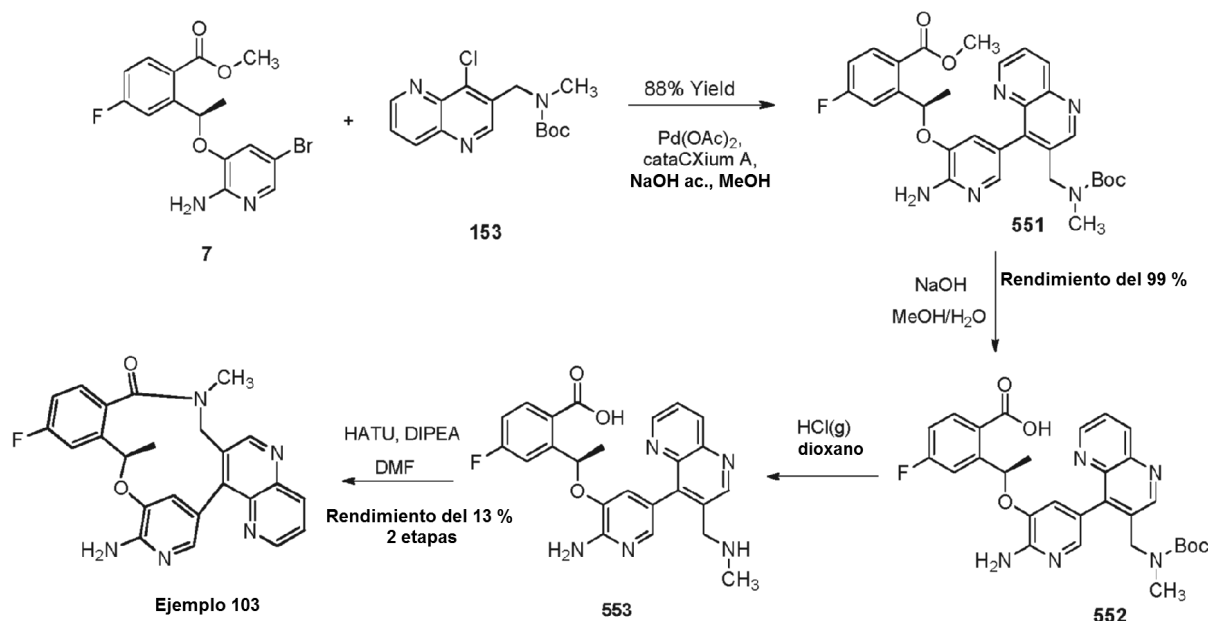
**Etapas 3:**

Una mezcla del **compuesto 550** (-300 mg) y KOH (316 mg, 5,65 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en HCl 0,5 N (20 ml),

se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc de 5/1-1/1) para dar el **Ejemplo 102** (53,5 mg, 28 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,30-4,26 (d, 1H), 4,22-4,18 (d, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). CLEM *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Preparación de (11R)-8-amino-13-fluoro-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)-[1,5]naftiridino[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecin-16(11H)-ona (Ejemplo 103)**



**Etapas 1:**

10 A una solución del **compuesto 7** (0,3 g, 0,81 mmol), **compuesto 153** (400 mg, 1,29 mmol) y bis-(pinacalatodiboro) (618 mg, 2,43 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió cataCXium A (37,8 mg, 0,105 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (23,7 mg, 0,105 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de la mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno, se añadió NaOH (64,8 mg, 1,62 mmol) en agua (12 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno tres veces y después se sometió a reflujo durante 3 horas. La TLC (EtOAc) mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml). Después, la mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 20:1, F<sub>r</sub>, 0,41) para dar el **compuesto 551** (400 mg, 88 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 308 [M+Na]<sup>+</sup>.

15

**Etapas 2:**

20 Una mezcla del **compuesto 551** (400 mg, 0,71 mmol) y NaOH (0,57 g, 14,2 mmol) en metanol (15 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas. La CL-EM mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se disolvió con agua (20 ml) y se extrajo con MTBE (20 ml). Después, el acuoso se acidificó con HCl 6 N a pH ~ 5. La mezcla se saturó con NaCl sólido y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 552** (388 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 548 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Etapas 3:**

A una solución del **compuesto 552** (388 mg, 0,7 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió gota a gota ~ 4 M de HCl (g) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La CL-EM mostró que la mezcla de reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar residuo, que se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces para dar el **compuesto 553** en bruto, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

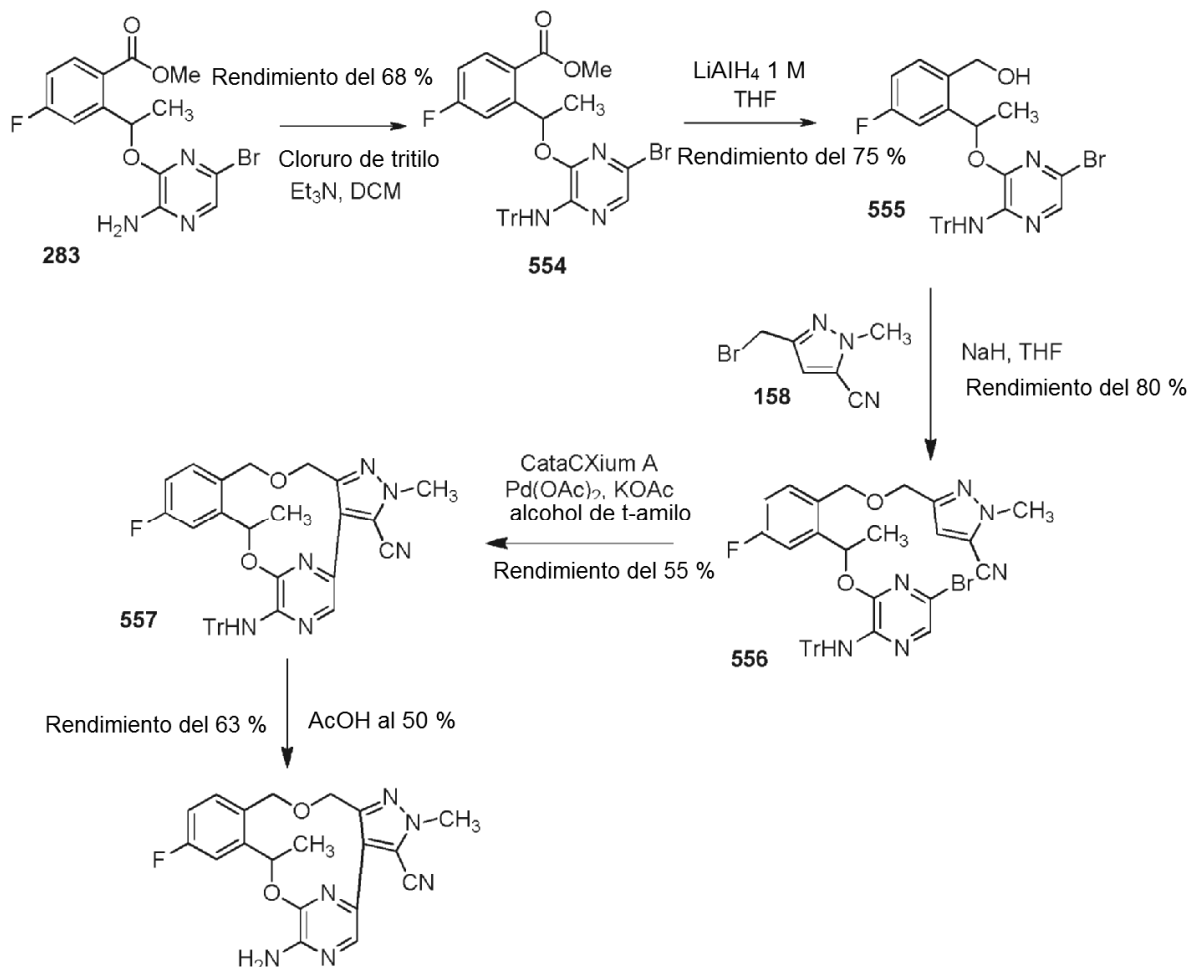
30

**Etapas 4:**

A una solución de HATU (400 mg, 0,313 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución del

**compuesto 553** (~0,7 mmol) y DIEA (1,43 g, 11,2 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 20:1 Fr, 0,27) para dar el **Ejemplo 103** (40 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,01-9,00 (m, 2H), 8,44-8,42 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,37-7,34 (m, 1 H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1 H), 5,90-5,88 (m, 1 H), 4,94 (s a, 2H), 4,67-4,47 (dd, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,83-1,81 (d, 3H). CLEM *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2,10-dimetil-2,10,15,17-tetrahidro-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,11,5]benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 104, 105 y 106)**



#### Etapa 1:

A la solución del **compuesto 283** (1,48 g, 3,99 mmol) en DCM (25 ml), Et<sub>3</sub>N (0,84 ml, 5,98 mmol) y DMAP (20 mg, 0,163 mmol) se le añadieron, seguido de cloruro de tritilo (1,68 g, 5,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de tritilo (0,56 g, 1,99 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) seguido de la extracción con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se retiró y se evaporó después de secarse sobre sulfato sódico anhidro. El material en bruto obtenido en forma de un sólido de color amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 8 % en tolueno) para dar el **compuesto 554** en forma de un sólido incoloro (1,67 g, rendimiento del 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (dd, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,16 (m, 17H), 7,01 (ddd, *J* = 8,7, 7,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,89 (cd, *J* = 6,4, 1,3 Hz, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,93 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).



**Etapa 2:**

El **compuesto 554** (1,6 g, 2,60 mmol) se disolvió en THF seco (15 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución 1 M de LiAlH<sub>4</sub> en THF (2,0 ml, 2,0 mmol) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de H<sub>2</sub>O (1 ml) y se agitó durante 10 minutos, antes de añadieron EtOAc (40 ml) y MgSO<sub>4</sub>. Las sales se retiraron por filtración, y el filtrado se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptanos/EtOAc, 5:1) para dar el **compuesto 555** en forma de un sólido incoloro (1,13 g, rendimiento del 75 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 - 7,20 (m, 16H), 7,09 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,96 (td, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,31 (cd, *J* = 6,5, 1,6 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,68 (dd, *J* = 12,3, 7,1 Hz, 1 H), 3,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 1,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 584/586 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:**

A una solución del **compuesto 555** (1,1 g, 1,189 mmol) en THF seco (15 ml) se le añadió lentamente NaH (60 %, 0,15 g, 3,78 mmol) en porciones a 0 °C durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C antes de añadirse lentamente la solución del **compuesto 158** (0,452 g, 2,26 mmol) en THF seco (5 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml) seguido de la extracción con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se retiró, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El extracto de EtOAc se evaporó después de secarse sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto obtenido en forma de una goma de color amarillo claro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 15 % en heptano para proporcionar el **compuesto 556** en forma de un sólido incoloro (1,06 g, rendimiento del 80 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,19 (m, 16H), 7,14 (dd, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,94 (td, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,32 - 6,22 (m, 1 H), 5,05 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,65 - 4,42 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

**Etapa 4:**

La reacción se hizo en dos lotes usando el **compuesto 556** (0,5 g, 0,71 mmol). En un vial de microondas (20 ml de capacidad) se puso el **compuesto 556** (0,5 g, 0,71 mmol), KOAc (0,35 g, 3,55 mmol), cataCXium A (0,0763 g, 0,213 mmol) y alcohol *t*-amílico (desgasificado, 14,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente durante 3 minutos antes de añadirse Pd(OAc)<sub>2</sub>. El vial se cerró herméticamente y se irradió en el microondas durante 2 horas a 120 °C. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con EtOAc (50 ml) y se filtraron a través de celite para retirar los inorgánicos. El filtrado de color amarillo transparente se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 25 % en heptano para dar el **compuesto 557** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,483 mg, 54, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (s, 1 H), 7,42 - 7,19 (m, 17H), 6,94 (td, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,72 (cd, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,35 - 5,23 (m, 1 H), 4,48 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 623 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5:**

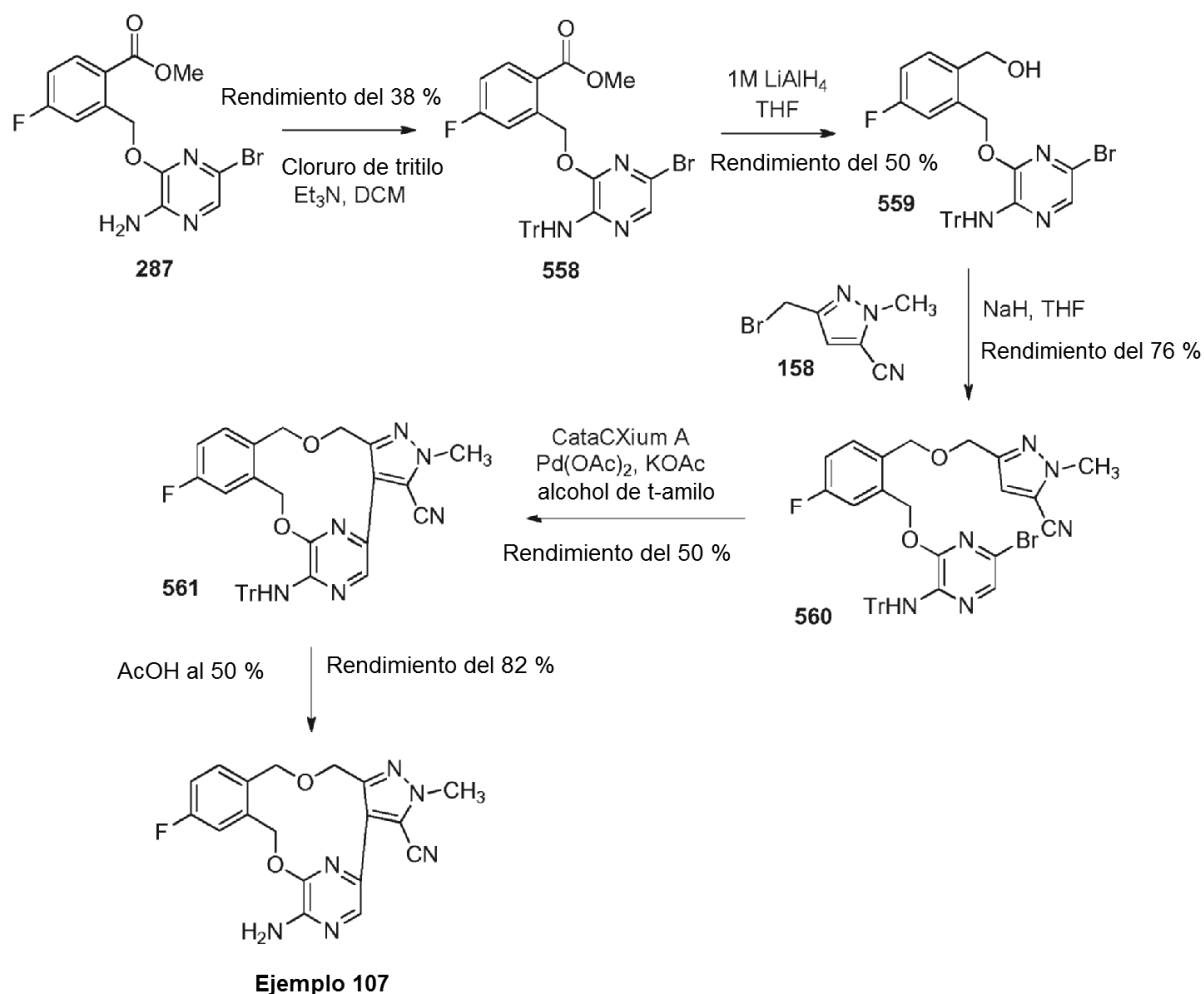
Una suspensión del **compuesto 557** (0,476 g, 0,76 mmol) en AcOH al 50 % en agua (20 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente a un pH ligeramente básico (pH=8) añadiendo lentamente NaHCO<sub>3</sub> sólido en una manera en porciones. La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (2x 20 ml). La fase orgánica se retiró, se lavó con agua (5 ml) y salmuera (10 ml). El extracto de EtOAc de color amarillo transparente se separó y se evaporó después de secarse sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro en la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona al 25 % en heptano para dar el **Ejemplo 104** en forma de un sólido incoloro (0,183 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 7,07 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (cd, *J* = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 381 [M+H]<sup>+</sup>.

La separación quiral se realizó por SFC preparativa en una columna Whelk-01 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 20 % a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 3 ml/min. Tr (Pico 1) = 3,77 minutos y Tr (Pico 2) = 4,95 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 20 %) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 20 %).

**Ejemplo 105** (Pico 1): > ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 7,07 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (cd, *J* = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17(d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 106** (Pico 2): ~ ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 7,07 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (s, 2H), 6,61 (cd, *J* = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,17(d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 3,98 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2-metil-2,10,15,17-tetrahidro-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,11,5]benzodioxazacictotradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 107)**



**Etapa 1:**

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 558** (1,77 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (dd,  $J = 8,7, 5,8$  Hz, 1H), 7,39 - 7,13 (m, 17H), 7,06 (td,  $J = 8,3, 2,7$  Hz, 1H), 6,37 (s, 1 H), 5,83 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

**Etapa 2:**

- 10 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 559** (0,084 g, 50 %) en forma de un sólido incoloro (835 mg, rendimiento del 50 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (dd,  $J = 8,5, 5,7$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1 H), 7,33 - 7,14 (m, 16H), 7,03 (td,  $J = 8,3, 2,7$  Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 5,52 (s, 2H), 4,76 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,01 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H). CLEM ES  $m/z$  570/572  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 3:**

- 15 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 560** (0,77 g, 76 %) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 - 7,14 (m, 18H), 7,01 (td,  $J = 8,3, 2,7$  Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,48 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  689/691  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

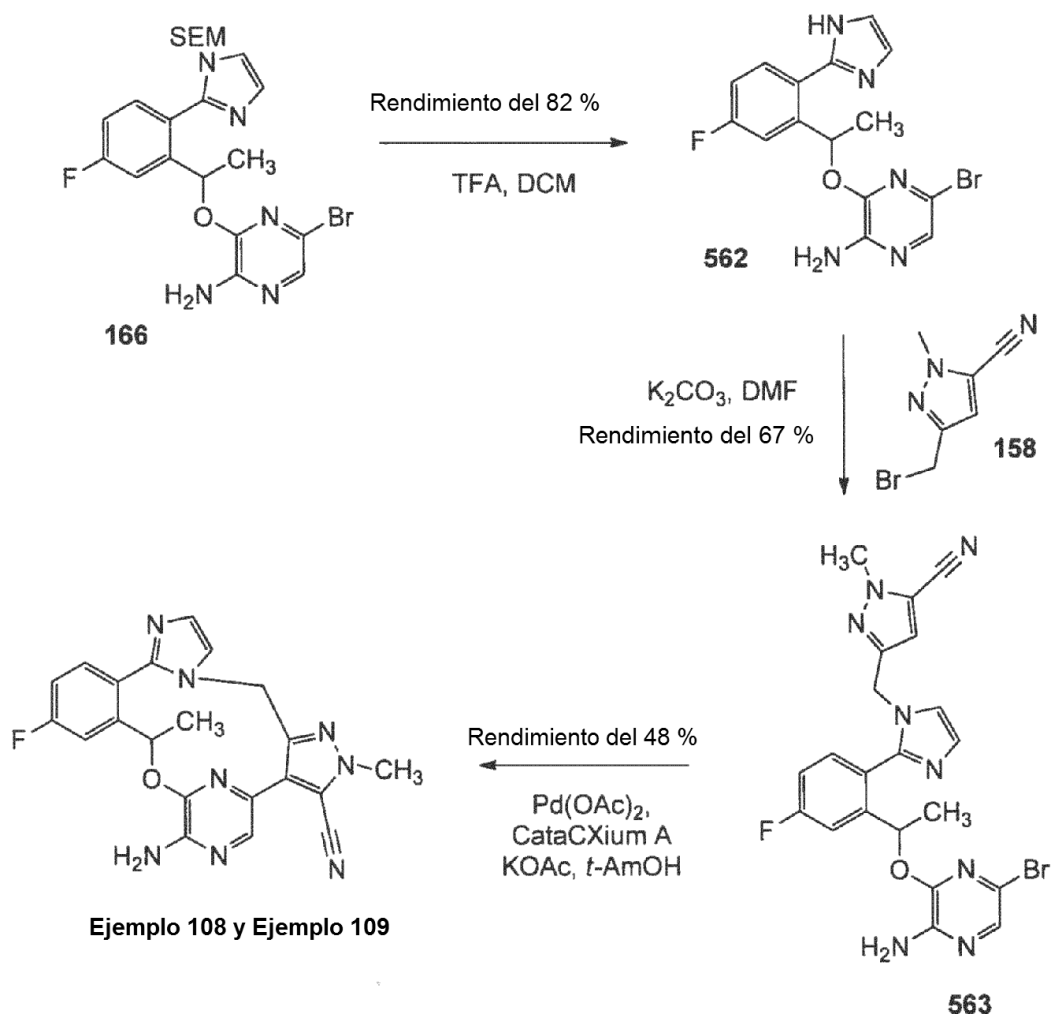
**Etapa 4:**

- 20 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 561** (0,31 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67 (dd,  $J = 10,2, 2,8$  Hz, 1 H), 7,55 (s, 1H), 7,47 - 7,16 (m, 16H), 7,10 (td,  $J = 8,5, 2,8$  Hz, 1H), 6,19 - 6,06 (m, 1H), 5,38 - 5,04 (m, 1 H), 4,52 - 4,38 (m, 1 H), 4,37 - 4,23 (m, 1 H), 4,08 - 3,90 (m, 4H). CLEM ES  $m/z$  609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 5:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **Ejemplo 107** (143 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,13 (td, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1 H), 6,82 (s, 2H), 6,23 - 5,95 (m, 1 H), 5,44 - 5,17 (m, 1 H), 5,16 - 4,90 (m, 1 H), 4,61 - 4,21 (m, 2H), 4,00 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 367 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 8-amino-3-fluoro-5,13-dimetil-13,15-dihidro-5H-7,11-(azeno)imidazo[1,2-k]pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictetradecin-12-carbonitrilo (Ejemplo de referencia 108/109)**

**Etapa 1:**

- 10 El **compuesto 166** (1,5 g, 2,96 mmol), se disolvió en DCM (7 ml), después se añadió TFA (15 ml) en una manera gota a gota a esta solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas (la TLC mostró toda la conversión). La reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml después 50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se purificó por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes heptanos/EtOAc 1:1 a 1:2) para dar el **compuesto 562** en forma de un sólido espumoso (919 mg, rendimiento del 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 10,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 7,13 (s, 1 H), 7,03 - 6,90 (m, 1 H), 6,66 (s, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

**Etapa 2:**

- 20 El **compuesto 562** (919 mg, 2,43 mmol), **compuesto 158** (513 mg, 2,56 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (503 mg, 3,64 mmol) se mezclaron en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas (la CL-EM mostró toda la conversión). Se añadió agua (300 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (eluyentes heptanos/EtOAc 1:1 a 0:1). El **compuesto 563** se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (805 mg, rendimiento del 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (dd, *J* = 10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,69 (s, 2H), 5,85 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 5,14 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM *m/z* 497/499 [M+H]<sup>+</sup>.

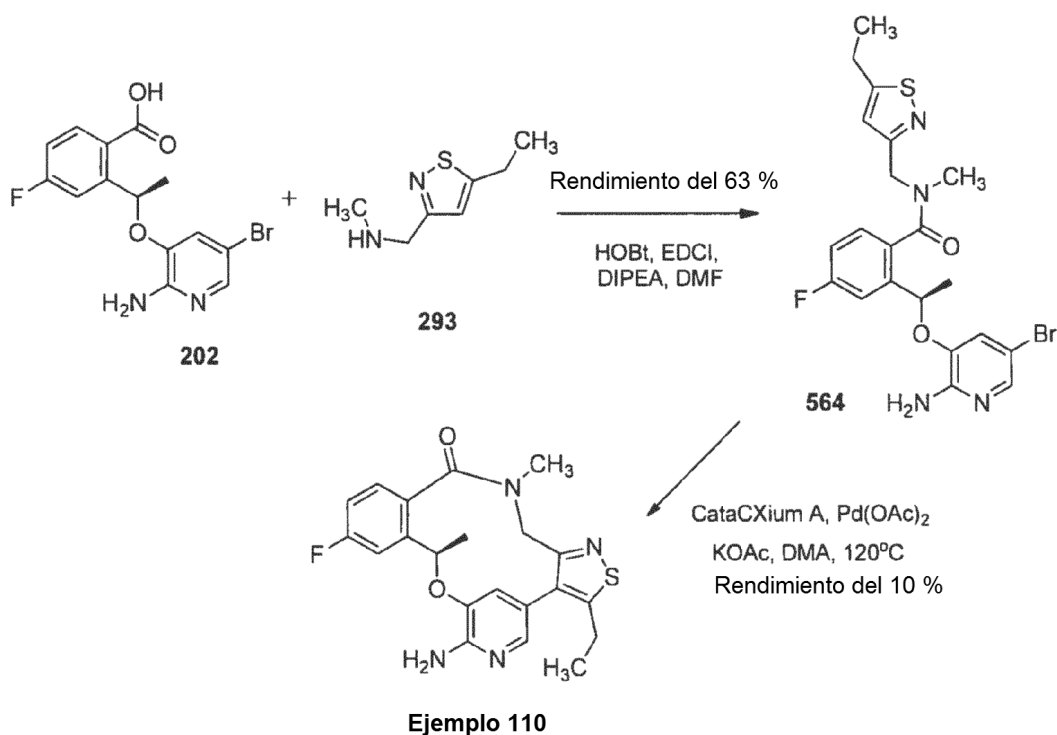
### Etapa 3:

Se realizó una reacción idéntica cuatro veces debido a la limitación en el volumen de los viales de microondas. El **compuesto 563** (200 mg, 0,4 mmol) se mezcló con KOAc (197 mg, 2,0 mmol) en alcohol *terc*-amílico (10 ml). La reacción se desgasificó durante 30 minutos (burbujeando nitrógeno), después se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (18 mg, 0,08 mmol) y cataCXium A (58 mg, 0,16 mmol) se añadieron. La reacción se desgasificó de nuevo durante 30 minutos, el vial de microondas se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 horas (la CL-EM mostró el 96 % del producto esperado). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se combinó con las otras reacciones y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes heptanos/EtOAc del 1:2 al 0:1). Una mezcla del **Ejemplo de referencia 108** y del **Ejemplo de referencia 109** se obtuvo en forma de un polvo de color beis (320 mg, rendimiento del 48 %, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (s, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 10,0, 2,8 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 7,24 (td, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,71 - 5,46 (m, 1 H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>. La separación quiral se realizó en 32 mg de material por SFC preparativa en una columna Whelk-01 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 30 % a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 3 ml/min. Tr (Pico 1) = 3,00 minutos y Tr (Pico 2) = 3,86 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (14,4 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (14,7 mg).

**Ejemplo de referencia 108 (Pico 1):** > ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,6, 9,9 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,24 (dt, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,62 - 5,51 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 109 (Pico 2):** - ee del 95 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,6, 9,9 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 1 H), 7,24 (dt, *J* = 2,6, 8,5 Hz, 1 H), 7,01 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,62 - 5,49 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM APCI *m/z* 417 [M+H]<sup>+</sup>.

### Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]tiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 110)



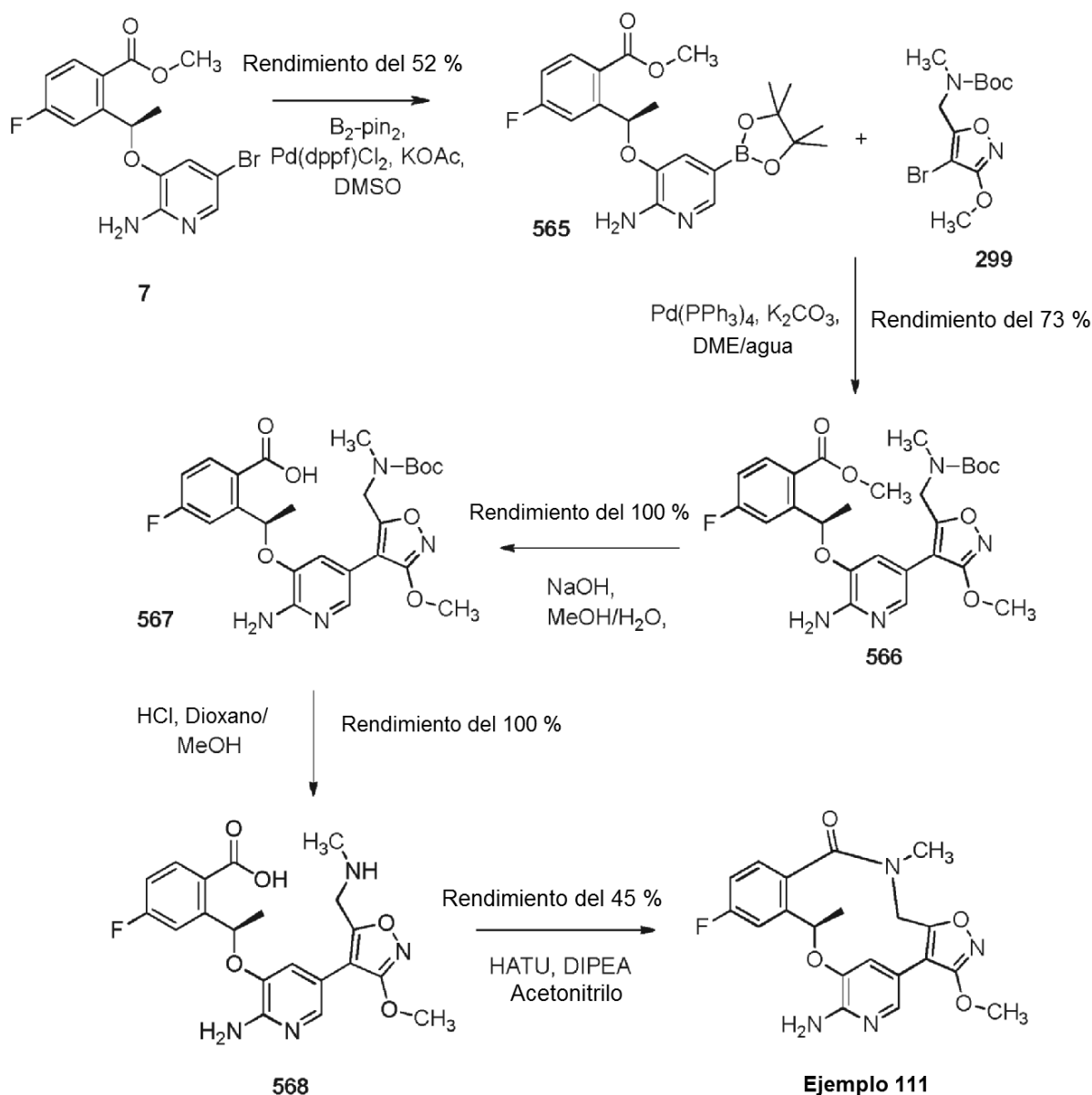
**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 100** se usó para preparar el **compuesto 564** en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 63 %). CLEM  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

**Etapa 2:**

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 100** se usó para preparar el **Ejemplo 110** en forma de un sólido de color amarillo (16,8 mg, 10 %). RMN  $^1H$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) 87,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,99-5,98 (d, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 2H), 1,88-1,87 (d, 3H), 1,38-1,35 (t, 3H). CLEM  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

- 10 **Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 111)**

**Etapa 1:**

- 15 A una solución del **compuesto 7** (200 mg, 0,54 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se le añadieron bis-(pinacolato)di-boro (635 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$  (40 mg, 0,054 mmol) y después KOAc (178 mg, 1,82 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se añadió EtOAc (40 ml) y se

filtró a través de arboceel. El filtrado se lavó con agua, después salmuera, después se extrajo la capa orgánica en HCl acuoso 1 M (2 x). La fase acuosa se enfrió en hielo, se neutralizó a pH 7 mediante la adición cuidadosa de una solución de NaOH 1 M y el precipitado resultante se extrajo en EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo oleoso se disolvió de nuevo en EtOAc (1 ml) y se añadió heptano (15 ml) formando un precipitado de color blanquecino. El disolvente se retiró al vacío para dar 115 mg (52 %) del **compuesto 565**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,25 (td, 1 H), 6,87 (d, Hz, 1 H), 6,35 (s, 2H), 6,26 (c, 1 H), 3,91 (s, 3H), 1,57 (d, 3H), 1,21 (d, 12H). CLEM m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

10 Una solución del **compuesto 299** (1,26 g 3,92 mmol), carbonato potásico (811 mg, 5,88 mmol) en dimetoxietano (20 ml) y agua (15 ml) se calentó a 40 °C y se desgasificó con nitrógeno burbujeado a través de la mezcla durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió una solución del **compuesto 565** (68 mg, 0,16 mmol) en dimetoxietano desgasificado (1 ml), después Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La mezcla se agitó en nitrógeno y se calentó adicionalmente a 100 °C. Durante este tiempo, en intervalos de 5 minutos, se añadieron otras 4 adiciones del **compuesto 565** (68 mg, 0,16 mmol) en dimetoxietano desgasificado (1 ml) a la mezcla, y después la reacción alcanzó 100 °C, en intervalos de 5 minutos se añadieron otras 7 adiciones del **compuesto 565** (68 mg, 0,16 mmol) en dimetoxietano desgasificado (1 ml) a la mezcla. (En total 820 mg, se añadieron 1,96 mmol del **compuesto 565** en 12 ml DME). Después de la adición final, la mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, después se enfrió. Se añadió EtOAc (120 ml), después la mezcla se lavó con agua (2x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluyendo con heptano: EtOAc 100:0 - 30:70 produjo el **compuesto 566** en forma de un sólido incoloro (750 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,25 (td, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,24 (c, 1 H), 6,13 (s, 2H), 4,59 - 4,12 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (m, 3H)\*, 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,42-1,08 (m, 9H). CLEM m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Etapa 3:

A una solución del **compuesto 566** (1,05 g, 1,98 mmol) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de hidróxido sódico (1,2 g, 30 mmol) en agua (3,5 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (100 ml), después la mezcla se lavó con TBME (10 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 4 con la adición cuidadosa de HCl 1 N y se formó un precipitado. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml), después se añadió cloruro sódico (20 g) a la capa acuosa, que se extrajo adicionalmente con EtOAc (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el **compuesto 567** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,02 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (dd, 1 H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,21 (td, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,37 (c, 1 H), 6,17 (s, 2H), 4,81 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 3H), 1,60 (d, 3H), 1,36 -1,07 (m, 9H). CLEM m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>.

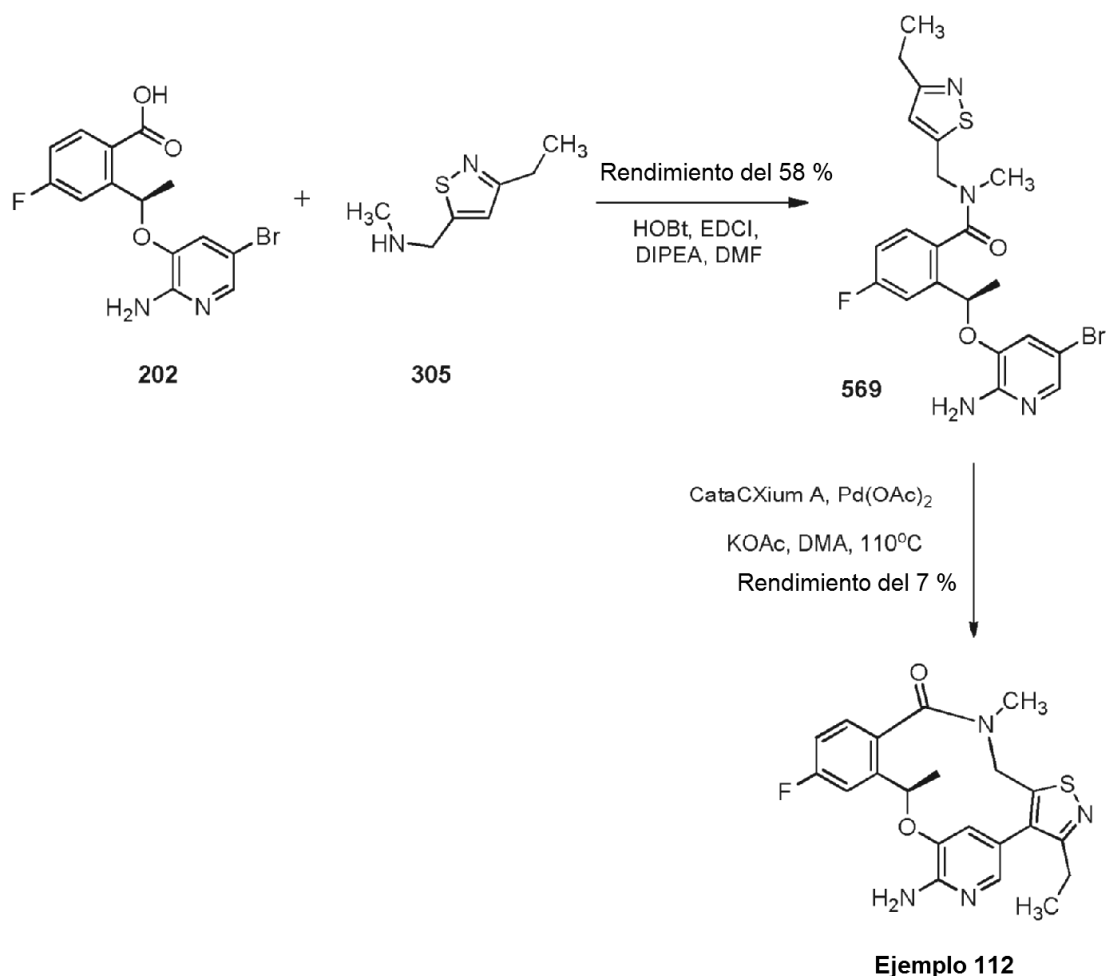
#### 35 Etapa 4:

A una solución del **compuesto 567** (1,02 g, 1,98 mmol) en metanol (10 ml) y dioxano (10 ml) se le añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (6 ml), y la mezcla se agitó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío, después se sometió a azeotropía adicionalmente con dioxano (2 x 25 ml) para dar el **compuesto 568** (1,2 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. El sólido no se purificó adicionalmente y se cogió en la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 2H), 8,28 - 8,18 (m, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,29 (td, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,56 (c, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). CLEM m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

45 A una suspensión del **compuesto 568** (1,1 g, 1,654 mmol calculado para impurezas) en acetonitrilo (1,05 l) a temperatura ambiente se le añadió DIEA (1,92 g, 2,59 ml, 14,88 mmol) y la mezcla se convirtió en una solución. A la mezcla se le añadió HATU (660 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío, después el residuo se volvió a disolver en EtOAc (200 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluyendo con EtOAc, después las fracciones se sometieron a azeotropía con hexano (30 ml) produciendo el producto deseado en forma de un sólido incoloro. La RMN <sup>1</sup>H y <sup>19</sup>F indicó una traza de sal PF<sub>6</sub>, de modo que el material se volvió a disolver en EtOAc (100 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (3x 40 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se volvió a disolver en EtOAc (2 ml), se añadió hexano (30 ml) y se formó un precipitado de color blanco. El disolvente se retiró al vacío para dar el **Ejemplo 111** en forma de un sólido incoloro (323 mg, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1 H), 7,21 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,07 (s, 2H), 5,60 - 5,49 (m, 1 H), 4,52 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CLEM ES m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]tiazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 112)**



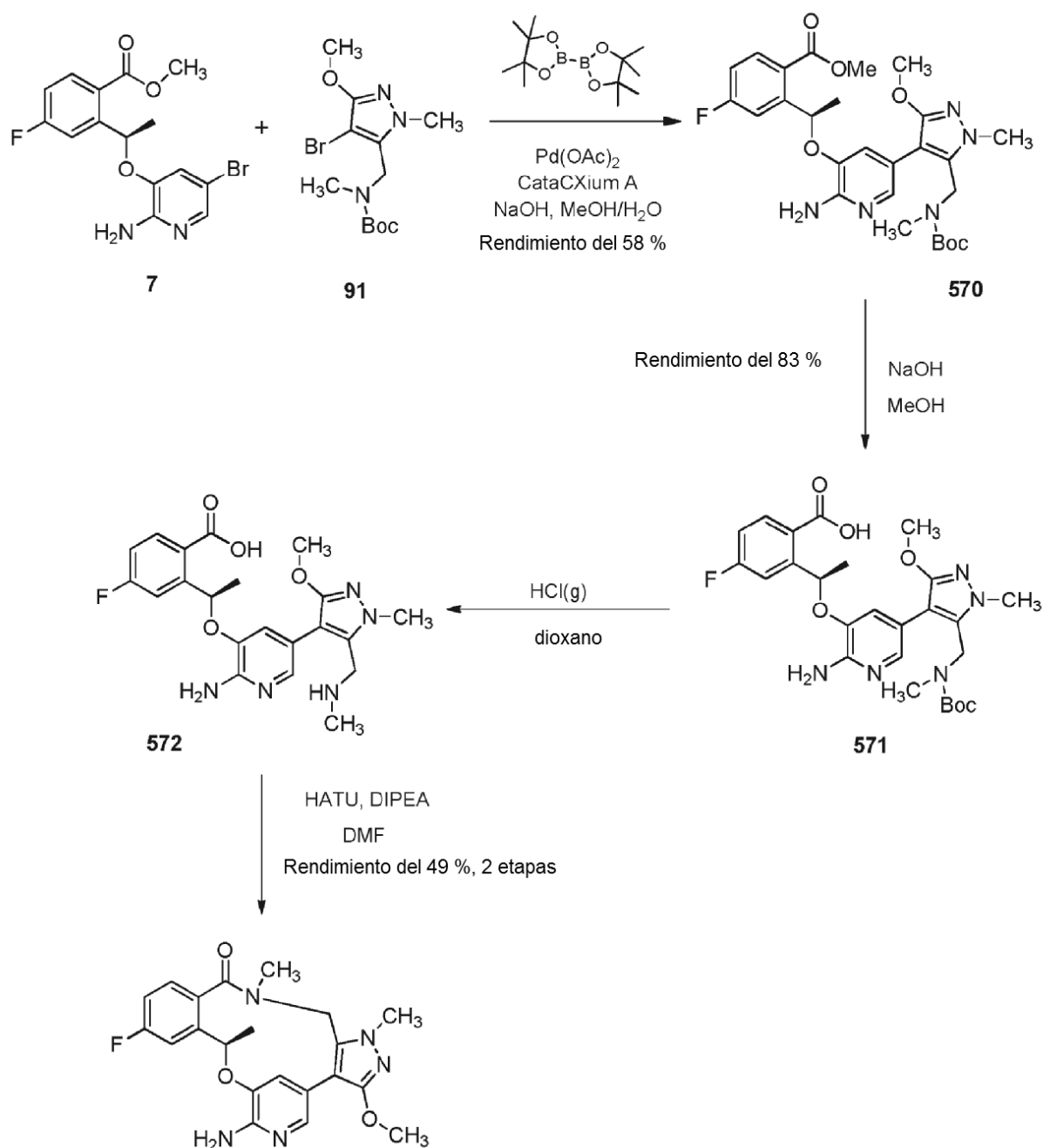
**Etapa 1:**

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 100** se usó para preparar el **compuesto 569** (0,4 g, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM ES  $m/z$  493  $[M+H]^+$ .

**Etapa 2:**

- 10 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 100** se usó para preparar el **Ejemplo 112** (12,5 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) 8,60-7,57 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,1-7,09 (d, 1H), 7,02-7,01 (d, 1H), 5,85-5,84 (d, 1H), 4,73-4,52 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,87 (d, 2H), 1,82-1,81 (d, 3H), 1,29-1,26 (t, 3H). CLEM ES  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 113)**



### Ejemplo 113

#### Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 570** (1,4 g, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 87,99-7,95 (dd, 1H), 7,48 (s, 1 H), 7,21-7,18 (dd, 1 H), 6,94-6,89 (m, 1 H), 6,53-6,52 (d, 1 H), 6,31-6,26 (dd, 1 H), 4,73 (s, 2H), 3,87-3,83 (t, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,61-1,57 (t, 3H), 1,39 (s, 9H).

#### Etapa 2:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 571** (1,0 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM ES *m/z* 530 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Etapa 3:

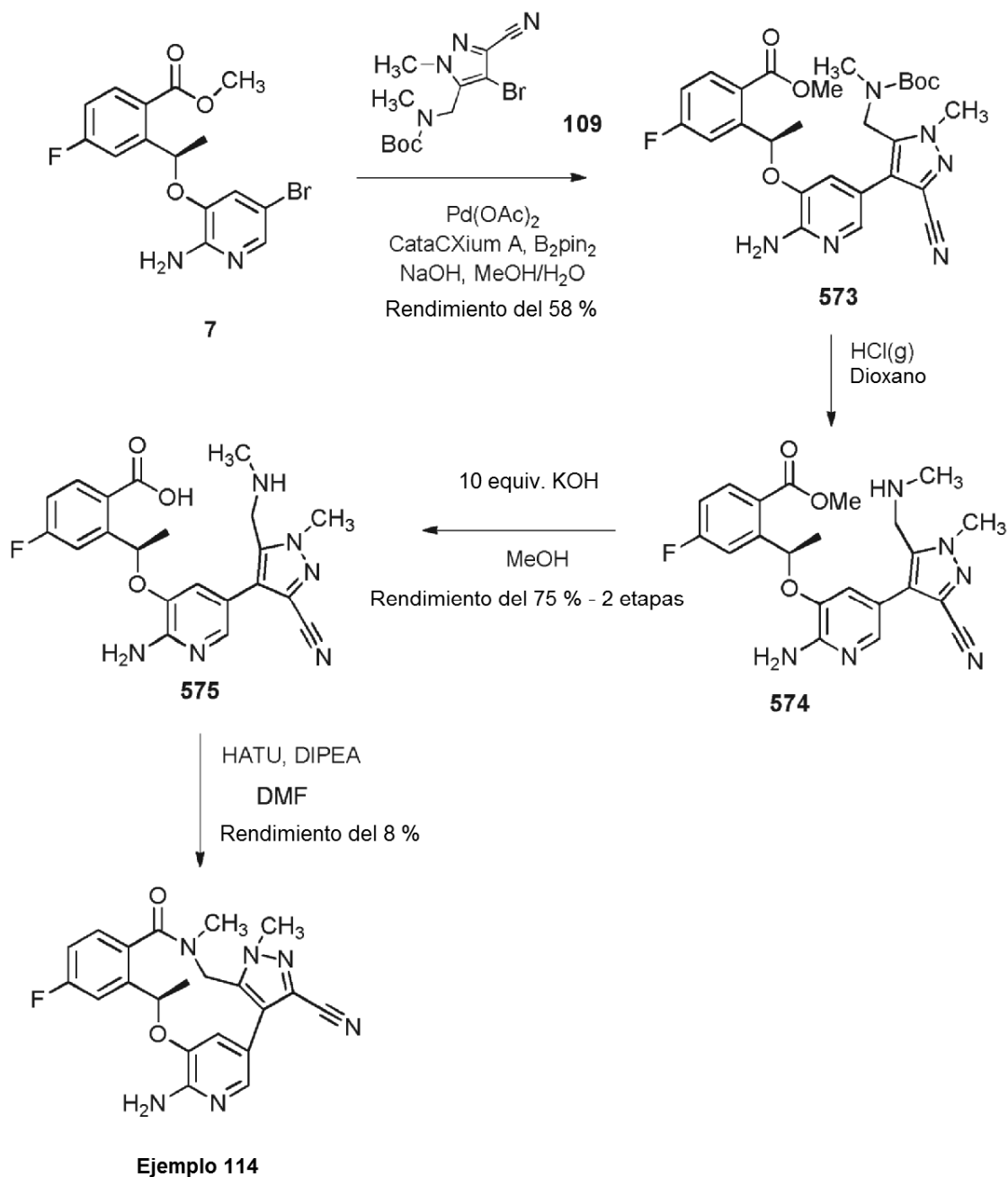


El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 572**, que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

5 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **Ejemplo 113** en forma de un sólido de color blanquecino (380 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,74-6,73 (d, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42-4,21 (dd, 2H), 3,87-3,84 (d, 3H), 3,80-3,67 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,70-1,69 (d, 3H). CLEM ES *m/z* 412 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-1,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 114)**



10

#### Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 573** (600 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 88,04-7,99 (m, 1 H), 7,57-7,56 (d, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,03-6,97 (m, 1 H), 6,63-6,62 (d, 1 H), 6,42-6,40 (m, 1 H), 5,01 (s, 2H), 4,54-4,31 (m, 2H), 3,99-3,95 (d, 3H), 3,94-

3,86 (m, 3H), 2,307 (s, 3H), 1,69-1,64 (d, 3H), 1,29 (s, 9H)

### Etapa 2:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 574**, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  439  $[M+H]^+$ .

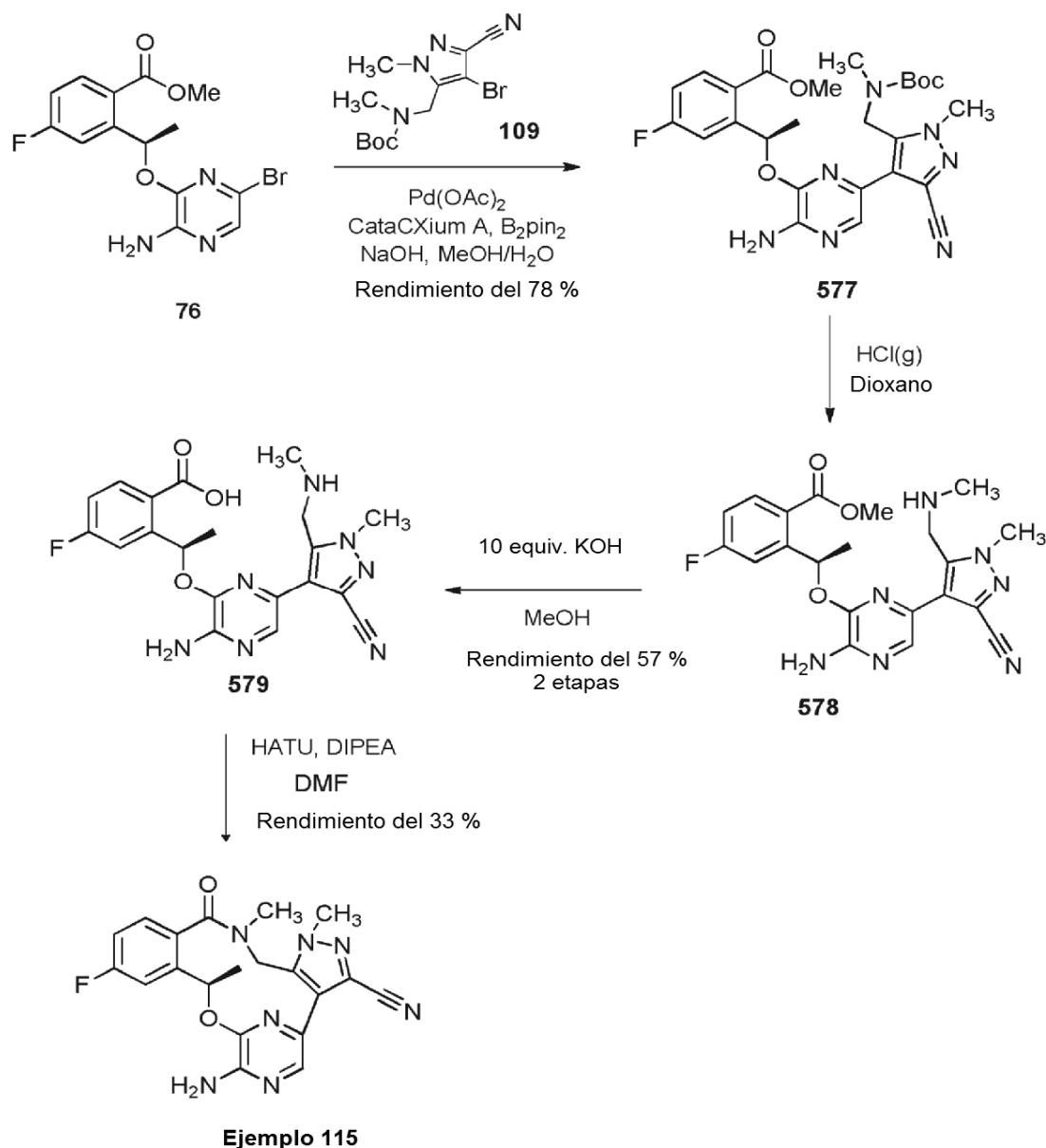
### 5 Etapa 3:

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 575** (320 mg, 75 %) en forma de un sólido de un sólido de color pardo. CLEM  $m/z$  425  $[M+H]^+$ .

### Etapa 4:

10 El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **Ejemplo 114** (24,1 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,89 (s, 1 H), 7,33-7,30 (d, 1 H), 7,26-7,024 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,71-5,70 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,59-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,79-1,64 (d, 3H). CLEM  $m/z$  407  $[M+H]^+$ .

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-1,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 115)**



**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 88** y se usó para preparar el **compuesto 577** (400 mg, 78 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM  $m/z$  562  $[M+Na]^+$ .

**Etapa 2:**

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 88** y se usó para preparar el **compuesto 578**, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  440  $[M+H]^+$ .

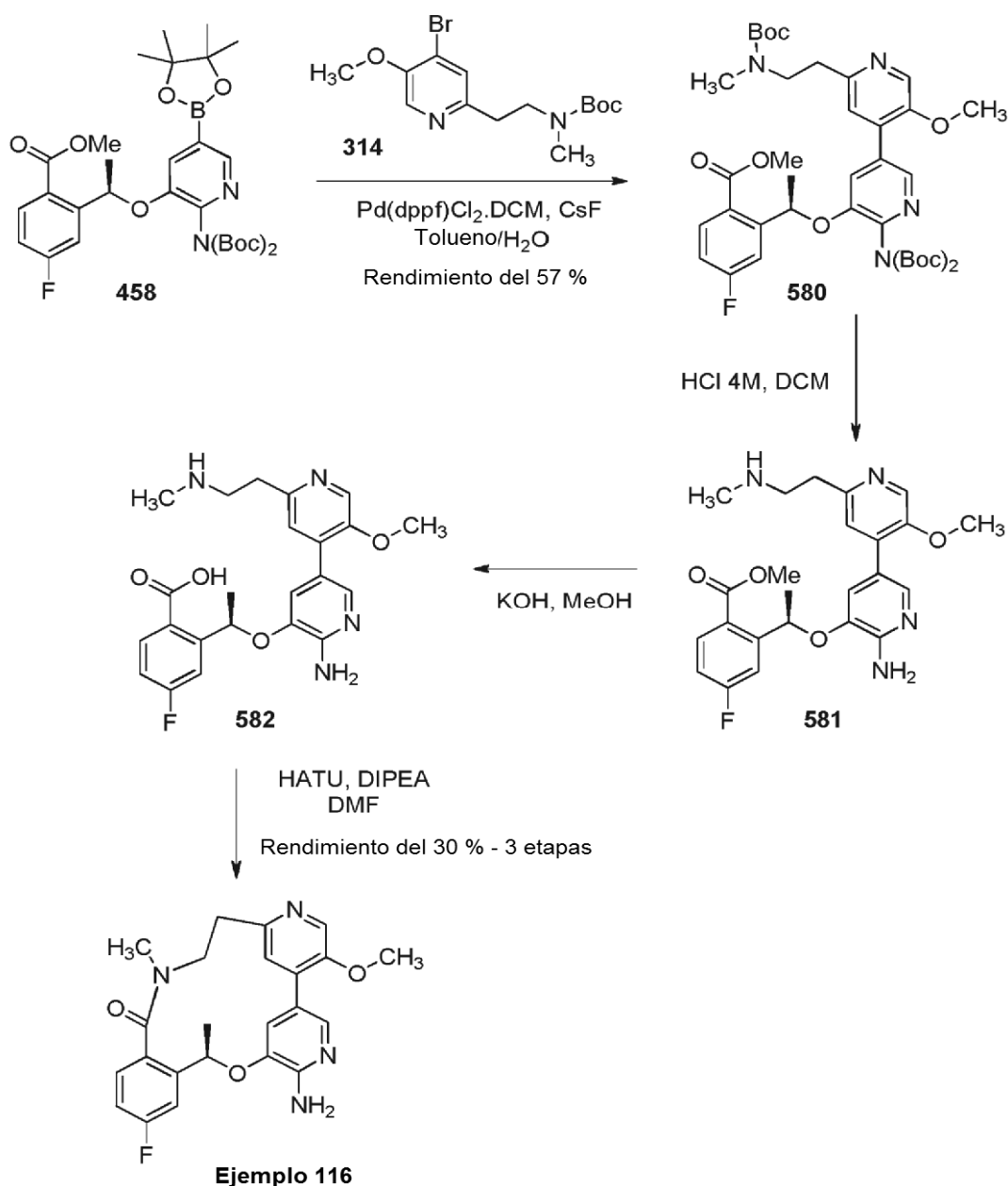
**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 88** y se usó para preparar el **compuesto 579** (300 mg, 65 % de pureza, 57 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM  $m/z$  426  $[M+H]^+$ .

- 10 **Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 88** y se usó para preparar el **Ejemplo 115** (61,5 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,01-5,98 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,76-4,24 (dd, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,76-1,74 (d, 3H). CLEM ES  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

- 15 **Preparación de (1R)-4-amino-19-fluoro-9-metoxi-1,15-dimetil-14,15-dihidro-1H-3,7:8,12-di(meteno)-2,5,11,15-benzoxatriazaciclooctadecin-16(13H)-ona (Ejemplo 116)**

**Etapas 1:**

El **compuesto 458** (475 mg, 0,77 mmol), **compuesto 314** (280 mg, 0,81 mmol) y CsF (351 mg, 2,3 mmol) se disolvieron en una mezcla de tolueno/H<sub>2</sub>O (6,6 ml, 10:1). La solución se calentó a 60 °C y se desgasificó (3 ciclos de N<sub>2</sub>/al vacío). Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (69 mg, 0,08 mmol), la mezcla se desgasificó (3 ciclos de N<sub>2</sub>/al vacío) y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de una capa de sílice, después se enjuagó con EtOAc (~100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente heptanos/EtOAc del 1:1 al 0:1). El **compuesto 580** se obtuvo en forma de una espuma sólida de color naranja (870 mg, rendimiento del 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,46 -7,16 (m, 5H), 6,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,57 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,43 (s, 16H), 1,34-0,92 (m, 10H). CLEM ES m/z 755 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

El **compuesto 580** (876 mg, 1,16 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (5,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se

concentró al vacío. La sal HCl del **compuesto 581** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (713 mg, pureza del 100 % por CL-EM) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48-8,90 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 37,4 Hz, 3H), 7,98-7,76 (m, 2H), 7,60 (s, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 10,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,18 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,30 (c, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 2,41 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 455 [M+H]<sup>+</sup>.

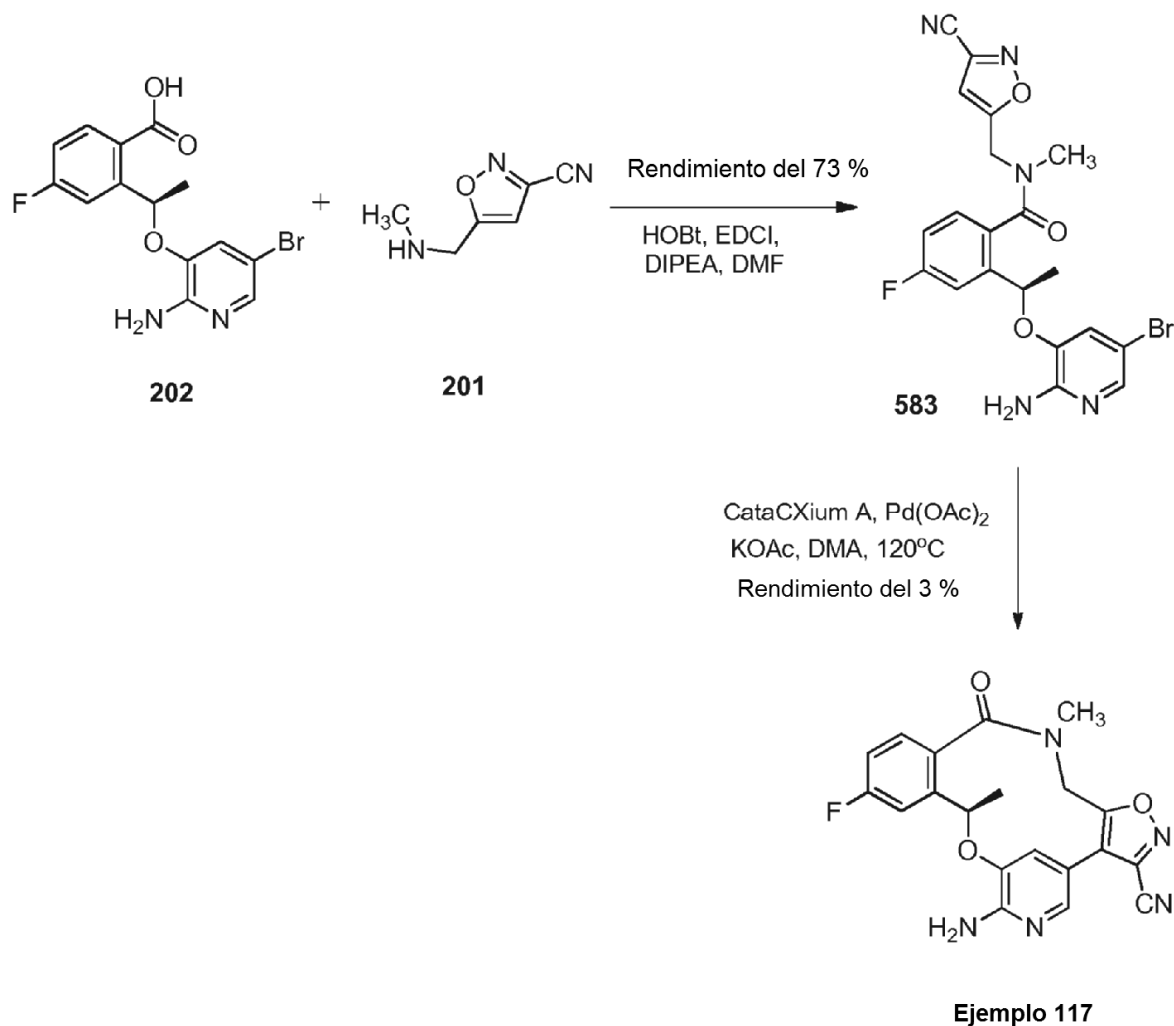
#### Etapa 3:

El **compuesto 581** (713 mg, 1,16 mmol) y KOH (520 mg, 9,3 mmol) se disolvieron en MeOH (12,3 ml) usando ultrasonidos. La solución se calentó a 50 °C durante 5 horas, 40 °C durante 18 horas, después 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se acidificó cuidadosamente usando HCl conc. hasta pH 4 (formación de sólidos de color blanco). La suspensión se filtró. Los licores madre se concentraron al vacío para dar un sólido de color beis que se suspendió en MeOH (5 ml). Los sólidos se filtraron. Los licores madre se concentraron al vacío para dar la sal clorhidrato del **compuesto 582** en forma de sólidos de color pardo pálido (640 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (s, 2H), 8,49 (d, *J* = 22,0 Hz, 4H), 8,05 (dd, *J* = 8,8, 5,9 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,75-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,29 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1 H), 6,58 (c, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,36-3,19 (m, 4H), 2,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 441 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

A una solución enfriada de HATU (390 mg, 1,0 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución del **compuesto 582** (450 mg, 0,82 mmol) y DIPEA (0,68 ml, 4,1 mmol) en DMF (21 ml) durante 1 hora. 10 min después del final de la adición, se añadió H<sub>2</sub>O (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (6 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se purificaron directamente sin concentrarse por columna SCX-2 (10 g, eluyentes: EtOAc (del tratamiento) después MeOH, el MeOH/NH<sub>3</sub>). Las fracciones obtenidas por elución con MeOH/NH<sub>3</sub> se combinaron, se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyentes DCM/MeOH del 95:5 al 90:10) para dar el **Ejemplo 116** en forma de sólidos de color amarillo pálido (146 mg, rendimiento del 42 %, pureza del 90 % por RMN <sup>1</sup>H). Esta muestra se suspendió en agua (2 ml), se filtró, se suspendió con TBME (3 ml) después se secó. El **Ejemplo 116** se obtuvo en forma de un polvo amarillo pálido (106 mg, rendimiento del 30 % durante las tres etapas finales). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,63 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 9,6, 2,6 Hz, 1 H), 6,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,81 (dt, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,66 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,47 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3H), 3,93 - 3,65 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo [4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 117)**

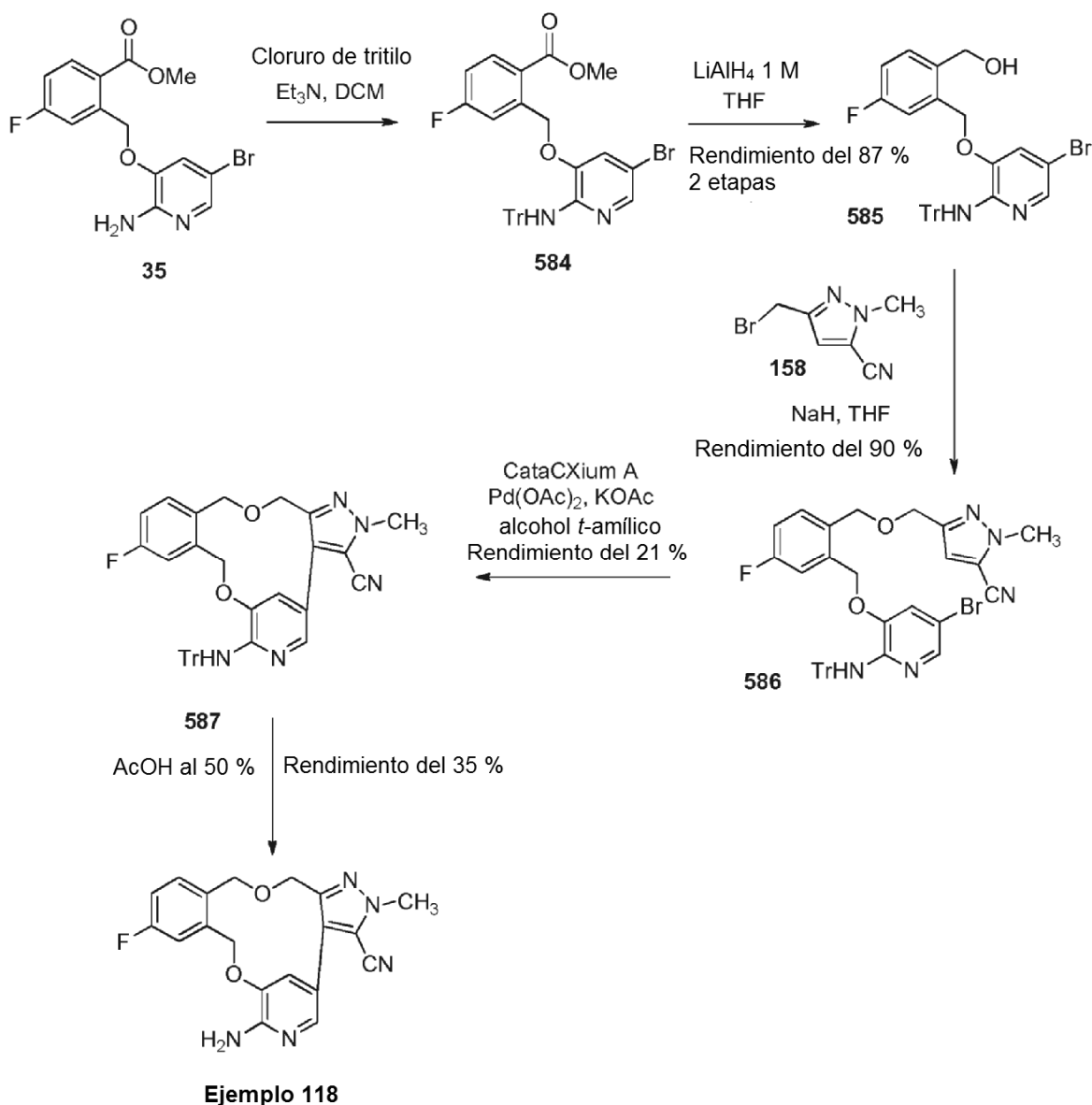
**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 99** se usó para preparar el **compuesto 583** (400 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72-7,68 (s, 1 H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,55-6,52 (s, 1 H), 5,47-5,42 (m, 1 H), 4,98-4,86 (dd, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,88 (s, 3H)  $\delta$  1,66-1,64 (d, 3H)

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 99** se usó para preparar el **Ejemplo 117** (4,2 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H), 7,39-7,49 (d, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,79-5,71 (s, 1H), 4,7-4,65 (dd, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,72 (s, 3H). CLEM m/z 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-2-metil-2,10,15,17-tetrahydro-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-h][2,11,5]benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 118)**

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 584** en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (5,23 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (dd,  $J = 8,8, 5,8$  Hz, 1 H), 7,43 (dd,  $J = 2,0, 0,9$  Hz, 1 H), 7,39 - 7,17 (m, 16H), 7,08 (ddd,  $J = 8,7, 7,6, 2,7$  Hz, 1 H), 6,98 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  597/599  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 585** en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (3,86 g, 87 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 8,5, 5,6$  Hz, 1 H), 7,34 - 7,14 (m, 17H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,33 (s, 1 H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H). CLEM ES  $m/z$  569/571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 586** en forma de una espuma incolora (1,23 g, 90 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (dd,  $J = 2,0, 0,9$  Hz, 1 H), 7,37 - 7,15 (m, 17H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,32 (s, 1 H), 5,20 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  766/768/770  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

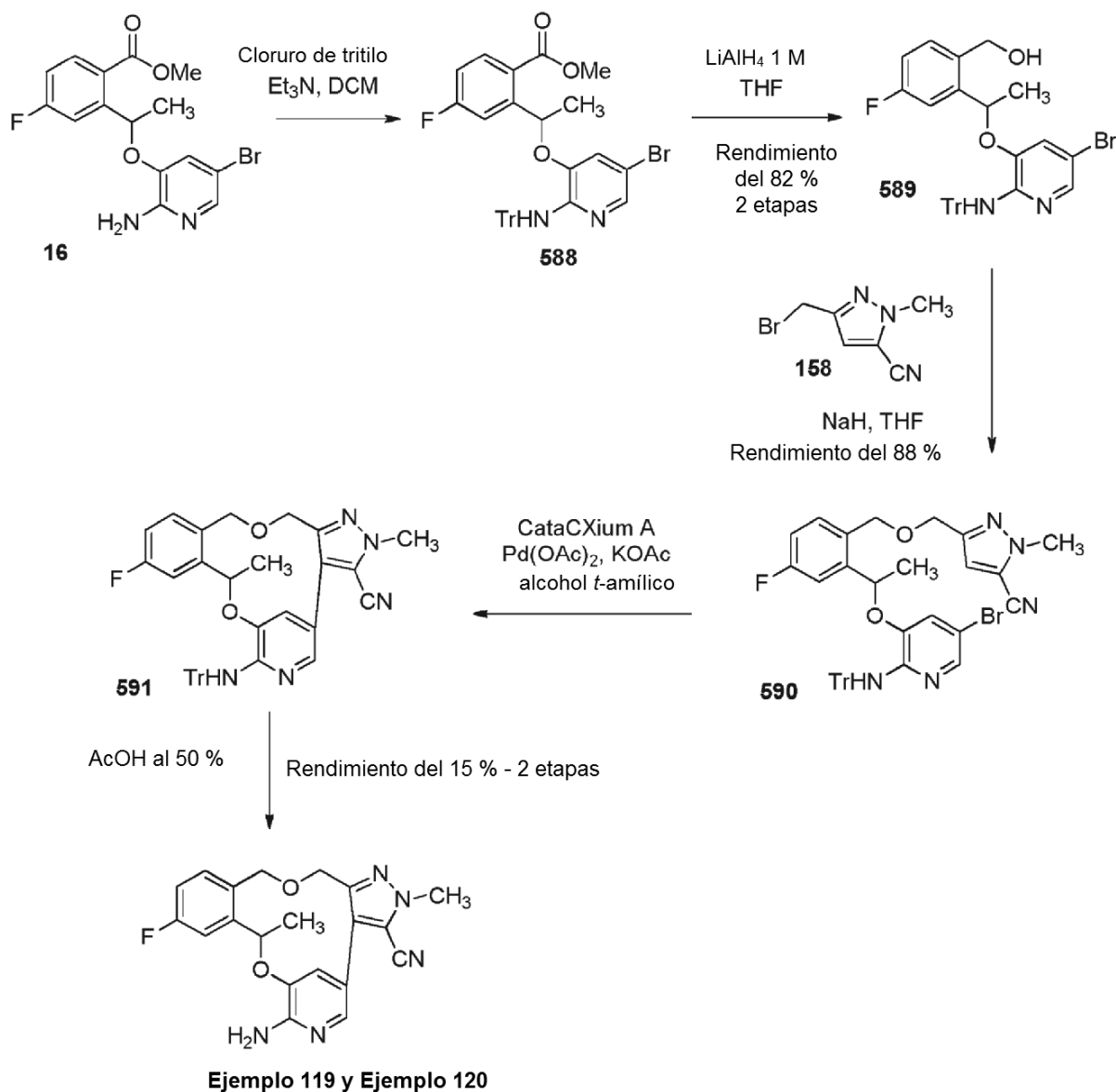
**Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 587** (206 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,12 (m, 17H), 6,97 (td, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 5,34 - 5,16 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 608 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 5:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **Ejemplo 118** en forma de un sólido incoloro (43 mg, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,05 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 5,70 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 5,61 (s, 2H), 5,37 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H). CLEM ES *m/z* 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-3-*terc*-butil-10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-*g*]pirido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazacictotradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 119 y 120)**



15

**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 588** en forma de un



sólido de color beis (5,82 g, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (dd, *J* = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,18 (m, 17H), 7,03 (ddd, *J* = 8,7, 7,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,35 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 611/613 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2:

- 5 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 589** en forma de un sólido incoloro, en dos lotes de purzas ligeramente diferentes (5,43 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,16 (m, 17H), 7,13 (dd, *J* = 9,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,96 (td, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,70 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,79 (dd, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1 H), 4,70 (dd, *J* = 12,3, 5,6 Hz, 1 H), 1,75 - 1,69 (m, 1 H), 1,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 583/585 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Etapa 3:

- El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 590** en forma de un sólido incoloro (5,88 g, rendimiento del 88 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,17 (m, 17H), 7,11 (dd, *J* = 9,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,95 (td, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,67 (c, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 778/780/781 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 4:

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar el **compuesto 591** (1,19 g), que se usó sin purificación adicional. CLEM ES *m/z* 622 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

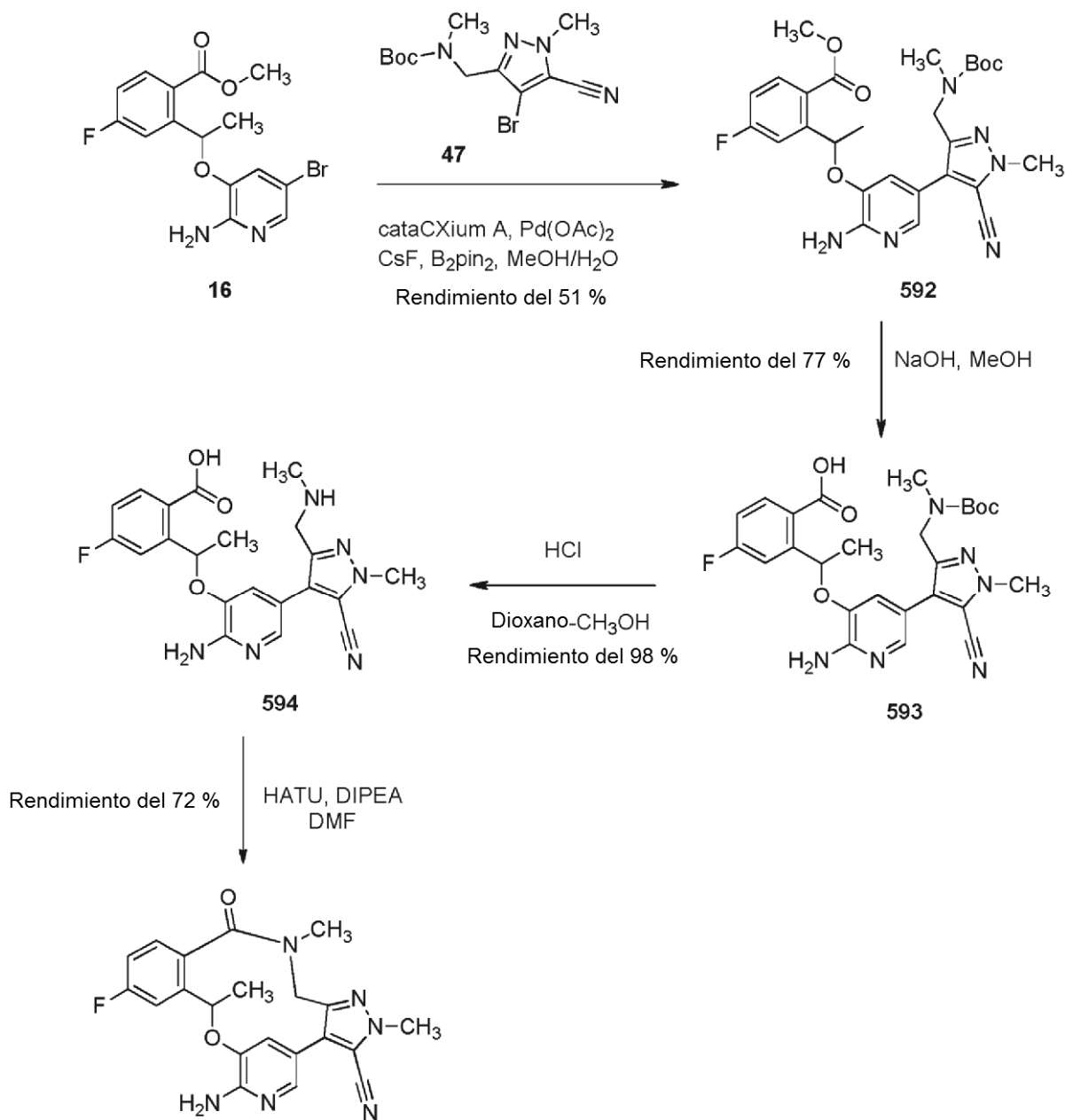
- 20 El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 104** se usó para preparar una mezcla del **Ejemplo 119** y el **Ejemplo 120** en forma de un sólido incoloro (185 mg, rendimiento del 15 % en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 10,5, 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 7,08 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,17 (s, 2H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 1,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). CLEM ES *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 La separación quiral de 146 mg del material se realizó por SFC preparativa en una columna Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 20 % a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 3 ml/min. Tr (Pico 1) = 4,51 minutos y Tr (Pico 2) = 6,00 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (58 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (57 mg). Los sólidos resultantes de ambos picos se suspendieron en agua y se secaron durante una noche en el horno de vacío.

- 30 **Ejemplo 119 (Pico 1):** > ee del 99 % (47 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 10,39, 2,57 Hz, 1 H) 7,38 (dt, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,07 (dt, *J* = 2,60 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,91 - 6,01 (m, 1 H) 5,24 (d, *J* = 12,10 Hz, 1H) 4,47 (dd, *J* = 13,63, 11,68 Hz, 2 H) 3,89 - 4,02 (m, 4 H) 1,65 (d, *J* = 6,11 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

- 35 **Ejemplo 120 (Pico 2):** ~ ee del 98 % (45 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J* = 10,48, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J* = 8,59, 6,06 Hz, 1H) 7,07 (dt, *J* = 2,50 Hz, 1 H) 6,15 (s, 2 H) 5,97 (m, *J* = 5,80 Hz, 1 H) 5,24 (d, *J* = 11,87 Hz, 1 H) 4,47 (dd, *J* = 14,02, 11,49 Hz, 2 H) 3,85 - 4,03 (m, 4 H) 1,65 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

- 40 **Preparación de (10S)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo [4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 121)**



## Ejemplo 2 y Ejemplo 121

## Etapa 1:

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 2** se usó para preparar el **compuesto 592** (800 mg, 51 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,03 (ddd, J = 8,7, 7,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,50 (m, 1 H), 6,0 (m, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 4,05-4,65 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 4H), 1,70 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,25-1,45 (m, 9H). CLEM ES m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2:

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 2** se usó para preparar el **compuesto 593** (1060 mg, rendimiento del 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (s, 1 H), 7,94 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,61 - 7,43 (m, 2H), 7,01-7,25 (m, 2H), 6,75 - 7,0(m, 2H), 6,47 (m, 1 H), 4,59 - 4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 - 2,51 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,34 - 1,01 (m, 9H). CLEM ES m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 2** se usó para preparar el **compuesto 594** (910 mg, 98 %) en forma de una sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,3 (s, 1H), 9,36 - 9,16 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 10,3, 2,7 Hz, 1 H), 7,26 (ddd, J = 12,5, 6,6, 3,3 Hz, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,54 (c, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,18 (d, J = 90,0 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CLEM ES m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

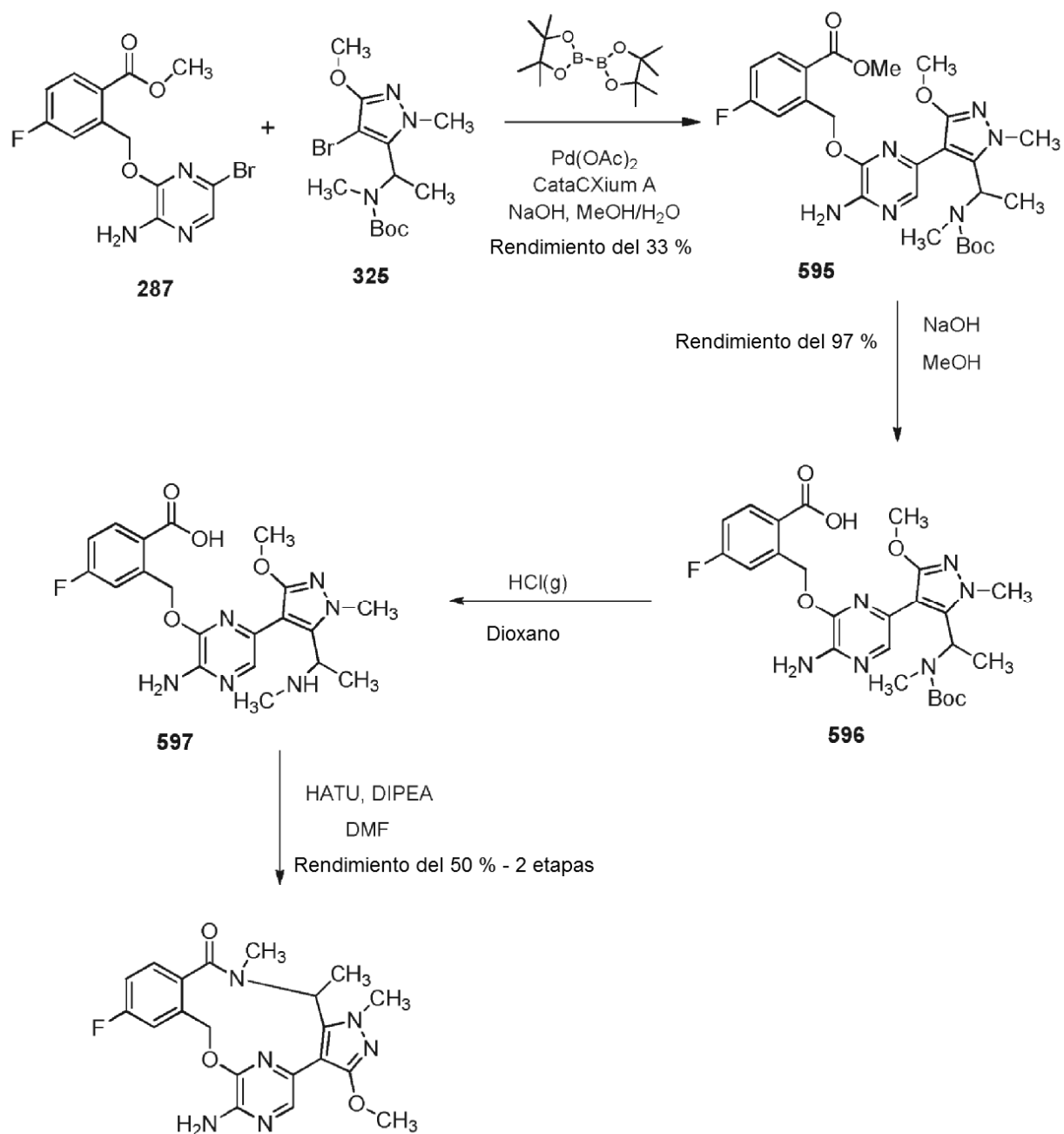
**Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 2** se usó para preparar una mezcla del **Ejemplo 2** y el **Ejemplo 121** en forma de un sólido de color blanco (570 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,60 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CLEM ES m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>. La separación quiral de 570 mg del material se realizó por SFC preparativa en una columna Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con metanol al 30 % a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 3 ml/min. Tr (Pico 1) = 3,06 minutos y Tr (Pico 2) = 4,38 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (263 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (262 mg).

**Ejemplo 2 (Pico 1):** > ee del 99 % (263 mg).

**Ejemplo 121 (Pico 2):** ~ ee del 98 % (262 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,66 - 5,55 (m, 1 H), 4,43 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM APCI m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 122 y 123)**



## Ejemplo 122 y Ejemplo 123

**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 595** (500 mg, 33 %,  $F_r = 0,3$ ) en forma de un sólido de color pardo. CLEM  $m/z$  567  $[M+Na]^+$ .

5 **Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 596** (470 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM ES  $m/z$  531  $[M+H]^+$ .

**Etapas 3:**

10 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar el **compuesto 597**, que se usó en la siguiente etapa directamente. CLEM  $m/z$  431  $[M+H]^+$ .

**Etapas 4:**

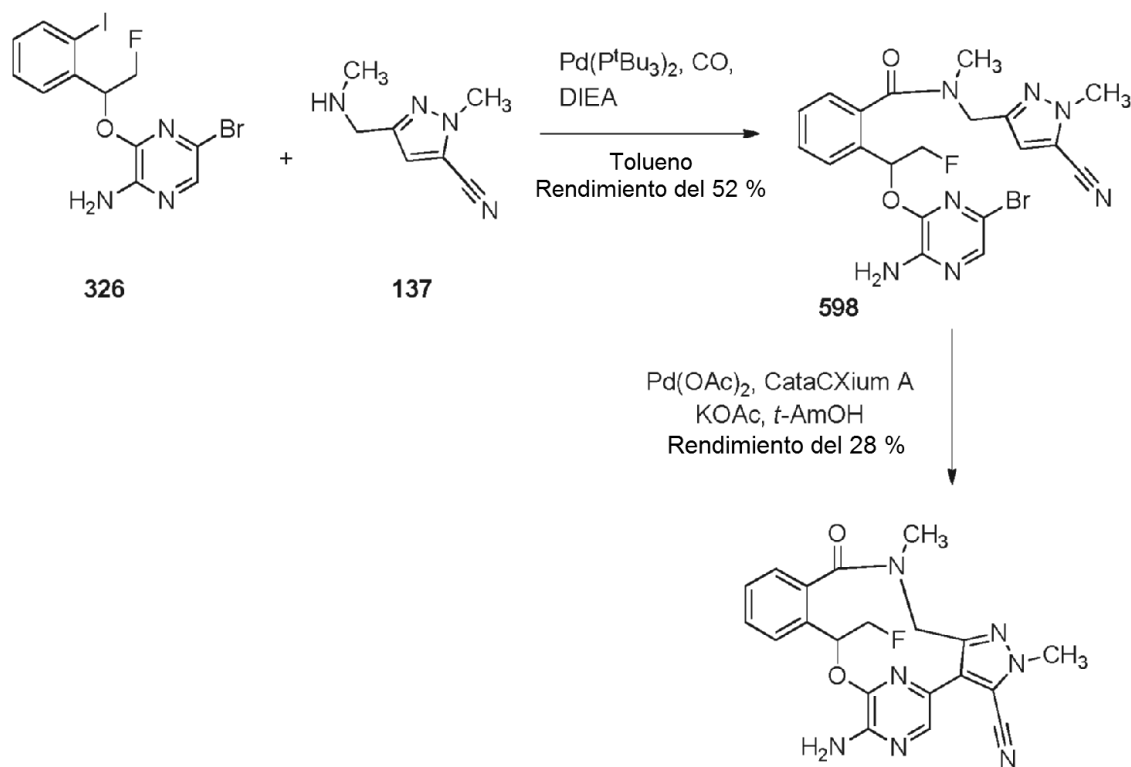
El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 86** y el **Ejemplo 87** se usó para preparar una mezcla del **Ejemplo 122** y el **Ejemplo 123** en forma de un sólido de color blanquecino (190,1 mg, 50 % en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1 H), 6,34 (s, 2H), 5,54-5,51 (d, 1H), 5,03-5,00 (d, 1H), 4,81-4,79 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,67-1,65 (d, 3H). CLEM *m/z* 413 [M+H]<sup>+</sup>.

La separación quiral de 70 mg del material se realizó por SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con etanol al 5-40 % (DEA al 0,05 %) a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 4 ml/min. Tr (Pico 1) = 6,93 minutos y Tr (Pico 2) = 8,52 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (9 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (6 mg). La separación requiere dos ejecuciones. Cada pico en aislamiento se equilibró hasta una mezcla 90 : 10 de atropisómeros.

**Ejemplo 122 (Pico 1):** > ee del 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). CLEM APCI *m/z* 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 123 (Pico 2):** ~ ee del 98 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (s, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,68-5,65 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,78-1,76 (d, 3H). CLEM APCI *m/z* 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplos 124, 125 y 126)**



**Ejemplo 124, Ejemplo 125 y Ejemplo 126**

**Etapa 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 90** se usó para preparar el **compuesto 598** en forma de una espuma de color blanco (117 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, 2 rotámetros) δ 7,63 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 y 7,51 (2 x s, 1 H), 7,50 - 7,30 (m, 3H), 6,98 y 6,79 (2 x s, 1 H), 6,33 (ddd, *J* = 16,1,7,6, 2,6 Hz) y 6,29 - 6,11 (m) (1 H), 5,04 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H), 4,94 - 4,65 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 15,0 Hz, 1 H), 4,02 y 3,99 (2 x s, 3H), 3,17 y 3,01 (2 x s, 3H). CLEM ES *m/z* 488/490 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

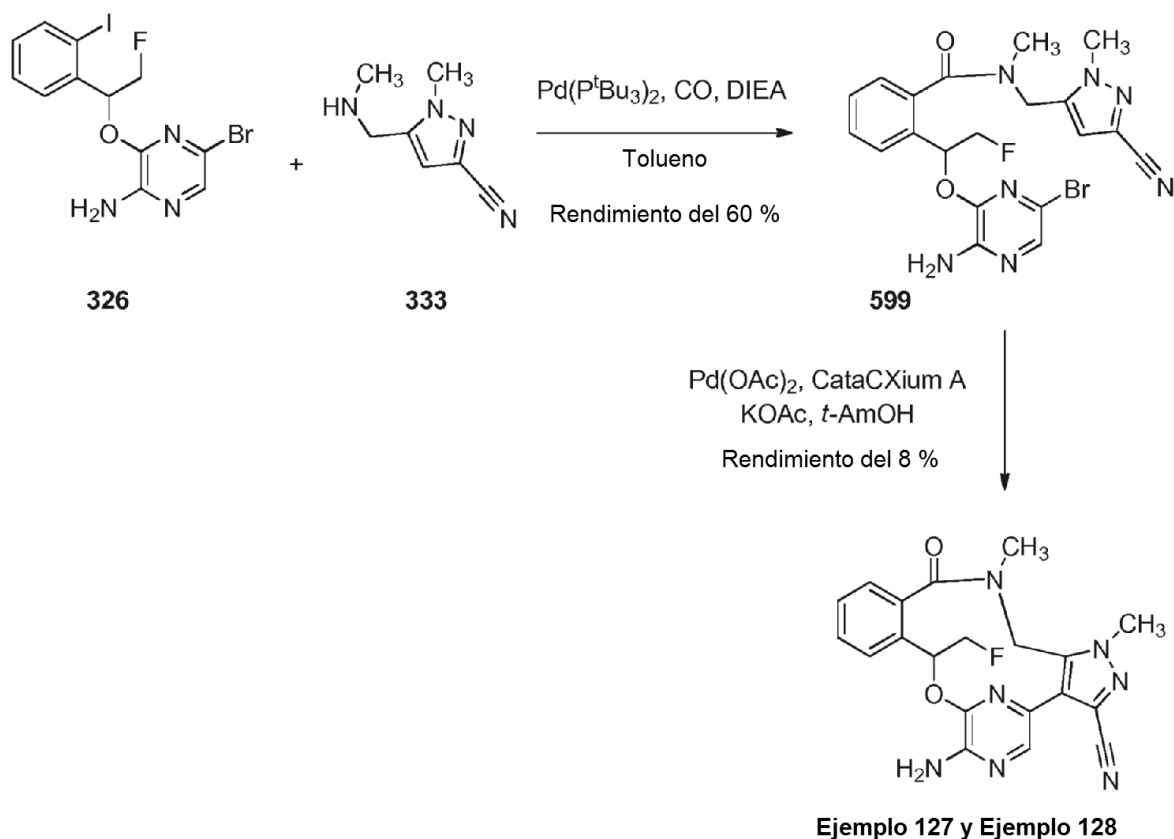
El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 90** se usó para preparar el **Ejemplo 124** en forma de un sólido incoloro (26 mg, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,48 -

7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd,  $J = 17,7, 8,1,2,3$  Hz, 1 H), 4,96 (ddd,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Hz, 1H), 4,71 (ddd,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Hz, 1 H), 4,53 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1 H), 4,36 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  408  $[M+H]^+$

5 La separación quiral de 23 mg del material se realizó por SFC preparativa en una columna Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con metanol al 35 % a 12 MPa (120 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 62 ml/min.  $Tr_{(Pico\ 1)} = 3,06$  minutos y  $Tr_{(Pico\ 2)} = 4,60$  minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (8 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (8,23 mg). **Ejemplo 125 (Pico 1):** > ee del 99 % (-). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,8$  Hz, 1 H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd,  $J = 17,7, 8,1,2,3$  Hz, 1 H), 4,96 (ddd,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Hz, 1H), 4,71 (ddd,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  408  $[M+H]^+$

10 **Ejemplo 126 (Pico 2):** ~ ee del 98 % (+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,65 (dd,  $J = 7,9, 1,8$  Hz, 1 H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 6,21 (ddd,  $J = 17,7, 8,1,2,3$  Hz, 1 H), 4,96 (ddd,  $J = 48,6, 10,3, 8,2$  Hz, 1H), 4,71 (ddd,  $J = 46,2, 10,3, 2,3$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). CLEM ES  $m/z$  408  $[M+H]^+$

15 **Preparación de 7-amino-12-fluoro-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 127 y Ejemplo 128)**



#### Etapa 1:

20 El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 90** se usó para preparar el **compuesto 599** en forma de un sólido de color blanco (723 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75 - 7,65 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 7,09 (s, 1 H), 6,84 (s, 2H), 6,20 - 6,00 (m, 1 H), 5,06 - 4,64 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). CLEM  $m/z$  488/490  $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2:

25 El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 90** se usó para preparar una mezcla del **Ejemplo 127** y el **Ejemplo 128** en forma de sólidos de color beis pálido (33 mg, 8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 1 H), 7,67 - 7,56 (m, 1 H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 6,79 (s, 2H), 6,01 (ddd,  $J = 17,3, 8,3, 2,3$  Hz, 1 H), 4,98 (ddd,  $J = 48,3, 10,2, 8,3$  Hz, 1 H), 4,76 - 4,53 (m, 2H), 4,36 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1 H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). CLEM  $m/z$  408  $[M+H]^+$ .

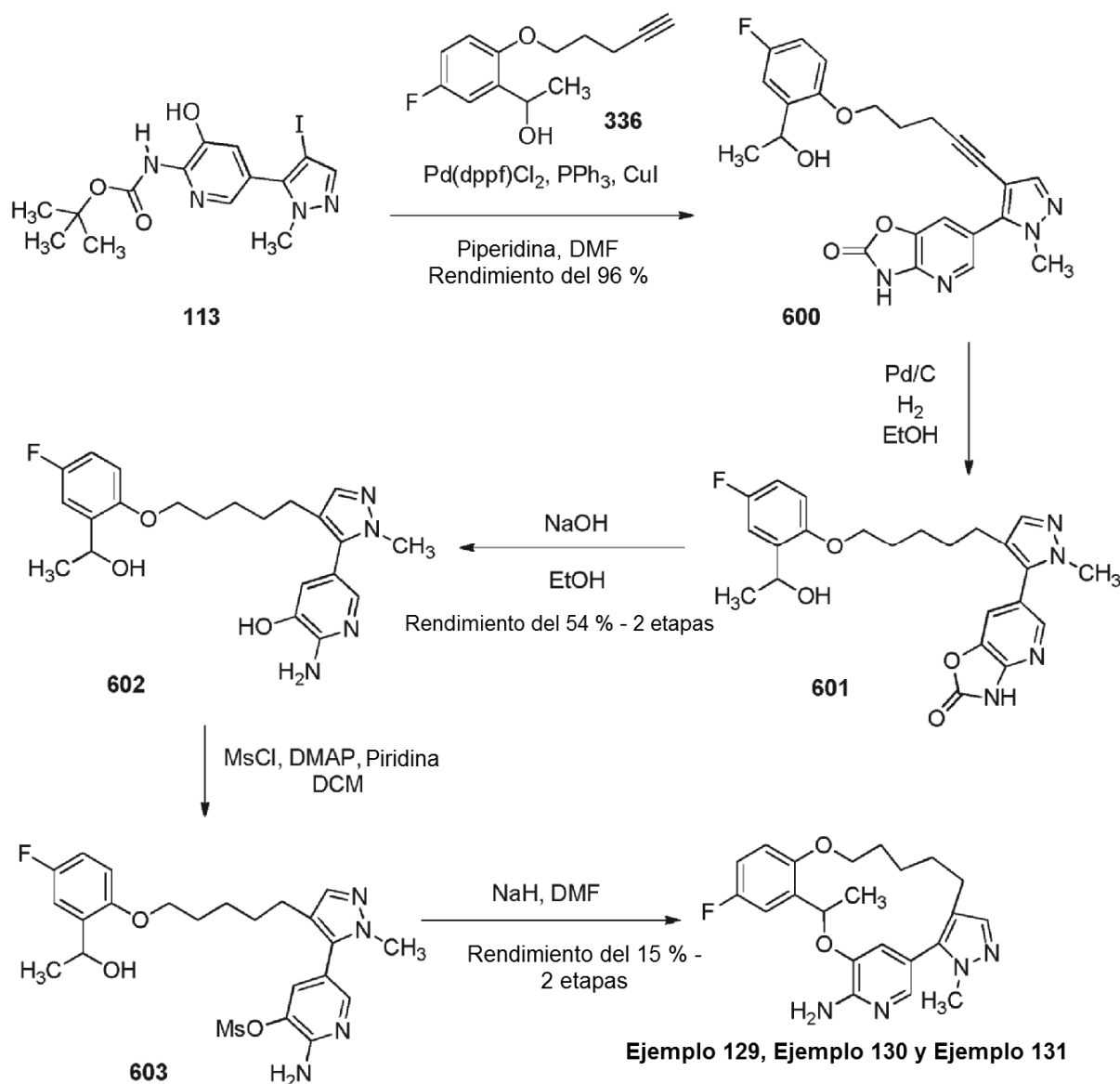
La separación quiral de 27 mg del se realizó por SFC preparativa en una columna Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm

I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con metanol al 38 % a 12 MPa (120 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 62 ml/min. Tr (Pico 1) = 4,19 minutos y Tr (Pico 2) = 5,50 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (11,99 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (10,99 mg).

5 **Ejemplo 127 (Pico 1):** > ee del 99 % (-). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,80 (s a, 2H), 6,01 (dd, J = 7,8, 17,4 Hz, 1 H), 5,11-4,84 (m, 1 H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). CLEM APCI m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 128 (Pico 2):** > ee del 99 % (+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,80 (s a, 2H), 6,01 (dd, J = 7,8, 17,4 Hz, 1 H), 5,11 - 4,84 (m, 1 H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H). CLEM APCI m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Preparación de 12-fluoro-1,14-dimetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno)-pirazolo-[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacloheptadecin-17-amina (Ejemplo 129/Ejemplo 130/Ejemplo 131)**



#### Etapas 1:

15 El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 37** se usó para preparar el **compuesto 600** en forma de un aceite de color amarillo (709 mg, 96 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,7, 3,3 Hz, 1 H), 6,93 (td, J = 8,5, 3,3 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1 H), 4,94 (c, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,98 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,91 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,61 (c, J = 6,0, 4,9 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CLEM m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 37** se usó para preparar el **compuesto 601** en forma de un aceite de color amarillo (603 mg). Este se sometió a la siguiente etapa sin purificación sin purificación adicional. CLEM  $m/z$  439 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Etapa 3:**

El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 37** se usó para preparar el **compuesto 602** en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40 (*d*, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,31 (*s*, 1 H), 7,15 (*dd*, *J* = 9,7, 3,2 Hz, 1 H), 6,95 (*td*, *J* = 8,5, 3,2 Hz, 1 H), 6,88 (*dd*, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1 H), 6,78 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,76 (*s*, 2H), 5,11 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 4,91 (*p*, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,95 - 3,83 (*m*, 2H), 3,63 (*s*, 3H), 2,31 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,72 - 1,60 (*m*, 2H), 1,48 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 3H). CLEM  $m/z$  413 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 4:**

El procedimiento descrito en la etapa 4 para el **Ejemplo 37** se usó para preparar el **compuesto 603** en forma de un aceite incoloro (233 mg, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (*d*, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,38 (*s*, 1 H), 7,12 (*dd*, *J* = 9,2, 3,1 Hz, 1 H), 6,87 (*ddd*, *J* = 8,9, 7,9, 3,1 Hz, 1 H), 6,74 (*dd*, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1 H), 5,25 (*s*, 2H), 5,05 (*c*, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,00 - 3,86 (*m*, 2H), 3,74 (*s*, 3H), 3,56 (*c*, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,28 (*s*, 3H), 2,39 (*h*, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,77 (*dd*, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 2H), 1,44 (*d*, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM  $m/z$  493 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapa 5:**

El procedimiento descrito en la etapa 5 para el **Ejemplo 37** se usó para preparar el **Ejemplo 129** en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 15 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 - 7,38 (*m*, 1 H), 7,34 (*s*, 1 H), 7,03 (*dd*, *J* = 8,9, 3,1 Hz, 1 H), 6,91 (*ddd*, *J* = 8,9, 7,9, 3,2 Hz, 1 H), 6,79 (*dd*, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1 H), 6,54 (*d*, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 5,73 - 5,65 (*m*, 1H), 4,29 - 4,16 (*m*, 2H), 3,94 - 3,84 (*m*, 2H), 3,76 (*s*, 3H), 2,64 - 2,43 (*m*, 1 H), 2,13 - 1,99 (*m*, 1 H), 1,83 - 1,66 (*m*, 2H), 1,63 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (*dd*, *J* = 9,7, 5,5 Hz, 2H). CLEM  $m/z$  397 [M+H]<sup>+</sup>

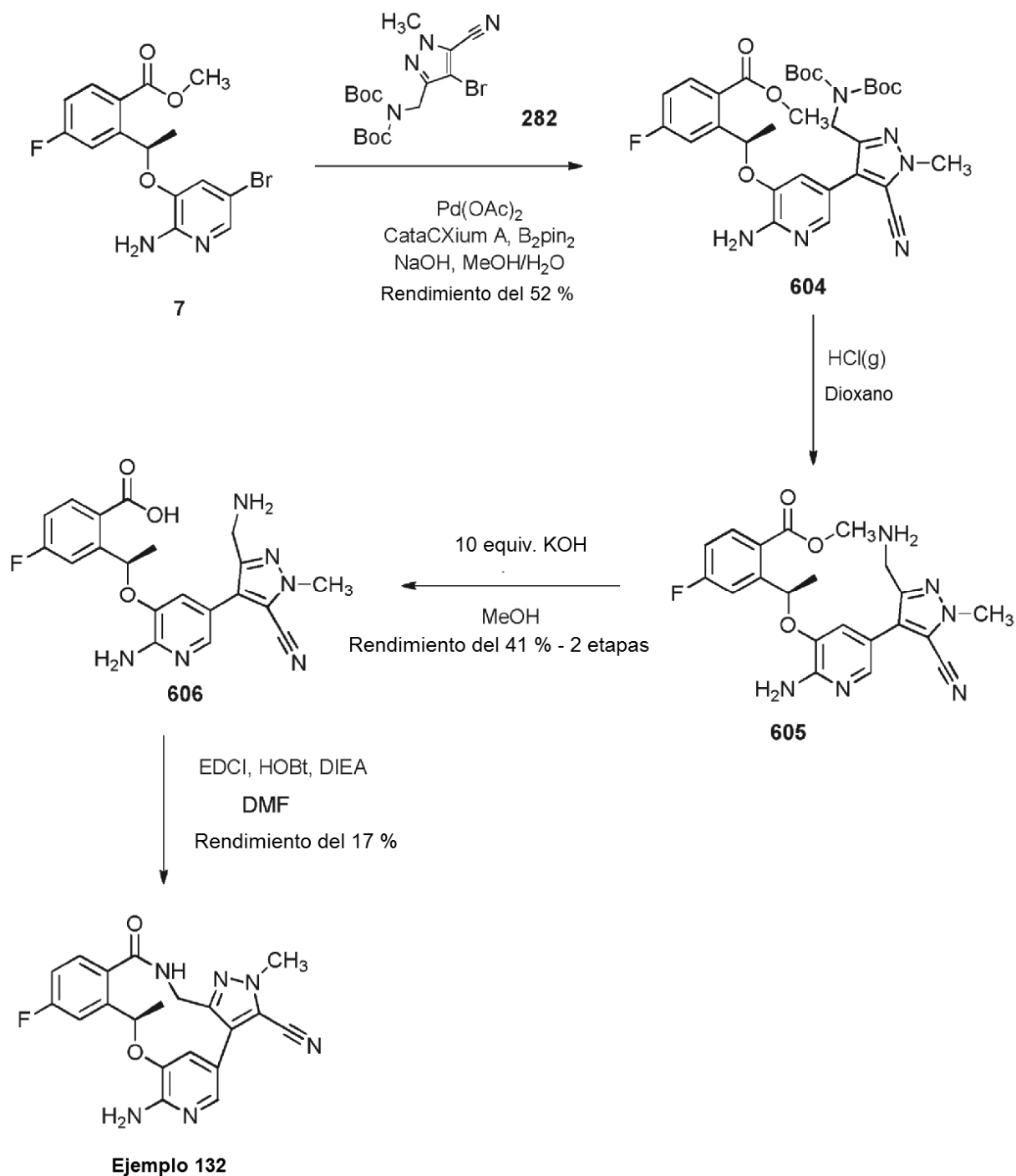
La separación quiral de 27 mg del se realizó por SFC preparativa en una columna Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con metanol al 38 % a 14 MPa (140 bar) de CO<sub>2</sub> con un caudal de 3 ml/min. Tr (Pico 1) = 2,37 minutos y Tr (Pico 2) = 5,70 minutos, y dio el Pico 1 en forma de un sólido de color blanco (4,9 mg) y el Pico 2 en forma de un sólido de color blanco (4,9 mg).

**Ejemplo 130 (Pico 1):** > ee del 99 % (+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56 (*s*, 1 H), 7,27 (*s*, 1 H), 7,16 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,08 - 6,95 (*m*, 2H), 6,42 (*s*, 1 H), 6,12 (*s*, 2H), 5,65 (*d*, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,25 (*s*, 1H), 3,86 (*t*, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 3,66 (*s*, 3H), 2,48 - 2,27 (*m*, 2H), 2,12 - 1,93 (*m*, 2H), 1,82 - 1,44 (*m*, 6H), 1,34 - 1,20 (*m*, 1 H). CLEM APCI  $m/z$  397 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 131 (Pico 2):** > ee del 99 % (-). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56 (*s*, 1 H), 7,27 (*s*, 1 H), 7,16 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,08 - 6,95 (*m*, 2H), 6,42 (*s*, 1 H), 6,12 (*s*, 2H), 5,65 (*d*, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,25 (*s*, 1 H), 3,86 (*t*, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 3,66 (*s*, 3H), 2,48 - 2,27 (*m*, 2H), 2,12 - 1,93 (*m*, 2H), 1,82 - 1,44 (*m*, 6H), 1,34 - 1,20 (*m*, 1 H). CLEM APCI  $m/z$  397 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo [4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacictotradecin-3-carbonitrilo (Ejemplo 132)**



**Etapas 1:**

El procedimiento descrito en la etapa 1 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 604** (340 mg, 52 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM *m/z* 647 [M+Na]<sup>+</sup>

5 **Etapas 2:**

El procedimiento descrito en la etapa 2 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 605**, que se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapas 3:**

10 El procedimiento descrito en la etapa 3 para el **Ejemplo 88** se usó para preparar el **compuesto 606** (70 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM *m/z* 411 [M+H]<sup>+</sup>

**Etapas 4:**

A una solución del **compuesto 606** (70 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (33 mg, 0,256 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron HOBT (35 mg, 0,256 mmol) y EDCI (33 mg, 0,256 mmol) en DMF (10 ml) a -35 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 72 hora. La CL-EM mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 5). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 5), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó a través de TLC prep. y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el **Ejemplo 132** (11,5 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub> – la muestra es una mezcla de rotámeros) δ 7,8-7,75 (m, 1 H), 7,70-7,6 (m, 1 H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,01-7,00 (m, 1 H), 6,39-6,24 (m, 1 H), 5,66-5,64 (d, 1 H), 4,45-4,32 (d, 1 H), 4,05-4,02 (s, 1 H), 1,77-1,75 (d, 3H). CLEM *m/z* 392 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación de (10R)-7-amino-3-etil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-4,8-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 133)**



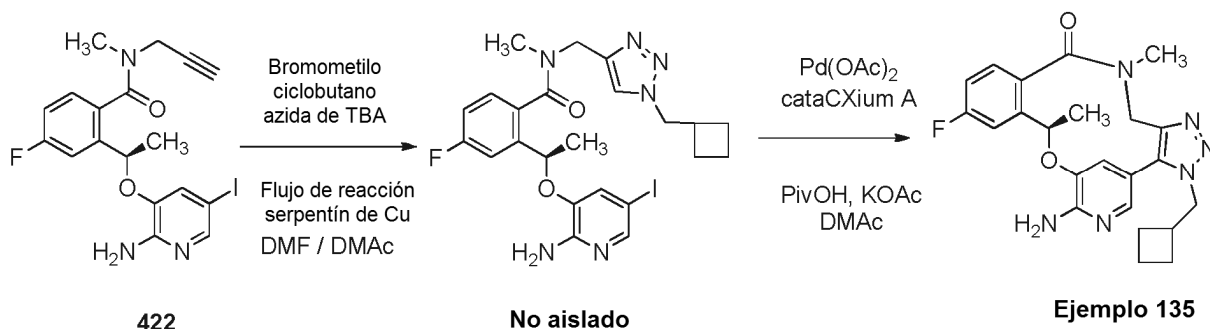
La combinación de las etapas 3 y 4 del **Ejemplo 41** en un protocolo de biblioteca dio el **Ejemplo 133** en forma de un sólido de color blanco (35,47 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,44 (dd, *J* = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (s a, 1 H), 6,35 (s a, 2 H), 5,65 (c, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,35 - 4,46 (m, 2 H), 4,13 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 1,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 1,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-12-fluoro-10,16-dimetil-3-(2-metilpropil)-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 134)**



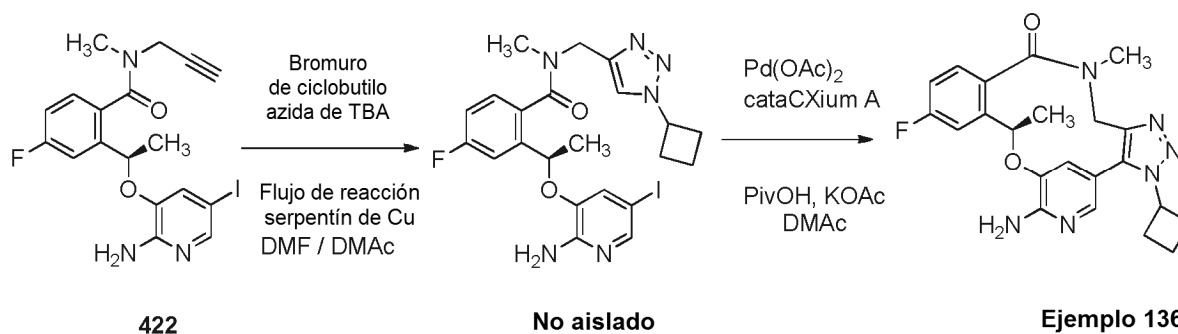
La combinación de las etapas 3 y 4 del **Ejemplo 41** en un protocolo de biblioteca dio el **Ejemplo 134** en forma de un sólido de color blanco (47,09 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 - 7,64 (m, 2 H), 7,43 (dd, *J* = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 5,64 (c, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,27 - 4,31 (m, 1 H), 4,19 - 4,21 (m, 1 H), 4,13 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,03-2,07 (m, 1 H), 1,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H). CLEM APCI *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-(ciclobutilmetil)-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 135)**



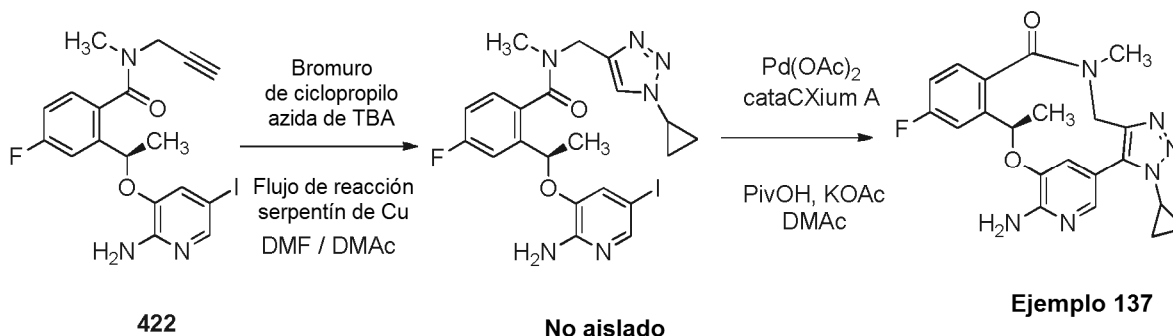
5 La combinación de las etapas 3 y 4 del **Ejemplo 41** en un protocolo de biblioteca dio el **Ejemplo 135** en forma de un sólido de color blanco (8,3 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,43 (dd, *J* = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,65 (c, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,38,4,47 (m, 2 H), 4,14 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,90 (m, 2 H), 1,64-1,73 (m, 7 H). CLEM APCI *m/z* 437 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (10R)-7-amino-3-ciclobutil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 136)**



10 La combinación de las etapas 3 y 4 del **Ejemplo 41** en un protocolo de biblioteca dio el **Ejemplo 136** en forma de un sólido de color blanco (56,97 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 - 7,40 (m, 1 H), 7,12 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 5,60 (c, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 4,47 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,52 (m, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 423 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Preparación de (10R)-7-amino-3-ciclopropil-12-fluoro-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-ona (Ejemplo 137)**



20 La combinación de las etapas 3 y 4 del **Ejemplo 41** en un protocolo de biblioteca dio el **Ejemplo 137** en forma de un sólido de color blanco (11,55 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,45 (dd, *J* = 5,7, 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 6,01-6,05 (m, 1 H), 5,62 (c, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1 H), 5,19 (dd, *J* = 1,2, 10,4 Hz, 1 H), 5,13 - 5,16 (m, 1 H), 4,98 - 4,99 (m, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 2,2, 18 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H). CLEM APCI *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplos biológicos****Ensayos enzimáticos de ALK de tipo silvestre y del mutante L1196M de ALK**

La inhibición de la enzima ALK de tipo silvestre y del mutante L1196M de ALK se midió utilizando un ensayo de cambio de movilidad microfluidado. Las reacciones se realizaron en volúmenes de 50 µl en placas de 96 pocillos y que contenían el dominio quinasa de ALK recombinante humana de tipo silvestre preactivado (1,3 nM) o de L1196M (0,5 nM) (aminoácidos 1093-1411), péptido fosfoceptor 5'FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH<sub>2</sub> (CPC Scientific, Sunnyvale, CA) 1,5 µM, compuesto de ensayo (diluciones en serie con factor 3 de 11 dosis, DMSO al 2 % final) o solo DMSO, DTT 1 mM, Tween-20 al 0,002 % y MgCl<sub>2</sub> 5 mM en Hepes 25 mM, pH 7,1, y se iniciaron mediante la adición de ATP (concentración final 60 µM, ~ el nivel de K<sub>m</sub>) después de una preincubación de 20 minutos. Las reacciones se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente, se detuvieron mediante la adición de EDTA 0,1 M, pH 8 y el alcance de las reacciones (conversión sin inhibidor del ~15-20 %) se determinó, tras la separación electroforética del sustrato peptídico marcado de forma fluorescente y del producto fosforilado, en un Lector LabChip EZ II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). A partir de los estudios cinéticos y cristalográficos se demostró que los inhibidores eran competitivos con ATP. Los valores de K<sub>i</sub> se calcularon mediante ajuste de la conversión % a la ecuación para la inhibición competitiva utilizando el procedimiento de regresión no lineal (GraphPad Prism, programa informático GraphPad, San Diego, CA) y del K<sub>m</sub> del ATP = 58 µM para el tipo silvestre y 55 µM para la enzima L1196M, medidos de forma experimental. Las enzimas ALK se produjeron en el laboratorio (expresión en baculovirus) y se preactivaron mediante autofosforilación de la enzima no activada 16 µM en presencia de ATP 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 4 mM en Hepes 20 mM, pH 7,5, a temperatura ambiente durante ~1 h, y la fosforilación completa (~4 fosfatos por molécula de proteína) del dominio quinasa de ALK se verificó mediante espectrometría de masas Q-TOF.

**Ensayo de ELISA de fosfo-ALK (Tyr1604) celular para EML4-ALK:**Líneas celulares:

Las células NIH-3T3 EML4-ALK ts v1 y NIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M son líneas celulares estables humanas establecidas en Pfizer - La Jolla, CA. Las células se mantuvieron a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % en medio DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con L-glutamina 1 %, penicilina y estreptomycin al 1 %, puromicina 1 µg/ml y suero de ternero recién nacido (STRN) al 10 % en matraces T-75.

Ensayo:

Las células se lavaron con PBS y se resuspendieron en medio DMEM complementado con STRN al 0,5 % y pen/estrep al 1 %, y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 20.000 células/pocillo/100 µl y se incubaron en el incubador a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Tras 20 horas de incubación, se añadieron a las placas 100 µl de medio de ensayo (DMEM) en presencia de las concentraciones de los compuestos-PF previstos o de los controles (DMSO), y se incubó durante 1 hora en el incubador. Después, los medios se retiraron y se añadió a los pocillos tampón de lisis que contenía inhibidores de fosfatasa y fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF), y se agitó a 4 °C durante 30 minutos para generar lisados de proteína. Posteriormente, se utilizó un kit de ELISA de tipo sándwich quimioluminiscente PathScan fosfo-ALK (Tyr1604) (Cell Signal Technology Inc., n.º de cat. 7020), para evaluar la fosforilación de ALK como sigue:

Se recubrió un anticuerpo de conejo para fosfo-ALK (Tyr1604) en microplacas de 96 pocillos. Se añadieron 50 µl de lisados celulares a la placa recubierta de anticuerpo y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de un lavado extenso con Tween 20 al 0,1 % en PBS para eliminar materiales no unidos, se añadió el Acn de ratón para ALK para detectar fosfo-ALK (Tyr1604) y las proteínas de fusión de fosfo-ALK capturadas. Después, para reconocer el anticuerpo de detección unido se utilizó anticuerpo ligado a HRP anti IgG de ratón. Para finalizar, se añadió el reactivo quimioluminiscente y se incubó durante 10 minutos para el desarrollo de señal. Las placas de ensayo se leyeron en el lector de placa Envision en el modo luminiscente. Los valores de la CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de curva de respuesta a la concentración, utilizando un procedimiento analítico de cuatro parámetros.

Los datos de las K<sub>i</sub> y de CI<sub>50</sub> obtenidos con los ensayos enzimáticos de ALK 1 y 2, y el ensayo de ELISA de fosfo-ALK (Tyr1604) celular para EML4-ALK TS y EML4-ALK L1196M, desveladas anteriormente, se muestran en la tabla a continuación. En la tabla a continuación, los compuestos para los que no hay datos indican que esos compuestos no se probaron frente a los ensayos enumerados en la **Tabla 1**.

**Tabla 1**

Ejemplo	Ensayo de enzima ALK TS (K <sub>i</sub> )	Ensayo de enzima ALK L1196M (K <sub>i</sub> )	Ensayo de ELISA para EML4-ALK TS (CI <sub>50</sub> )	Ensayo de ELISA para EML4-ALK L1196M (CI <sub>50</sub> )
1	<0,200 nM	0,26 nM	1,39 nM	22,8 nM

ES 2 621 220 T3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo de enzima ALK TS (Ki)	Ensayo de enzima ALK L1196M (Ki)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK TS (CI50)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK L1196M (CI50)
2	<0,200 nM	0,78 nM	1,33 nM	20,7 nM
3	<0,200 nM	0,20 nM	0,99 nM	22,2 nM
4	<0,200 nM	1,20 nM	28,1 nM	184 nM
5	0,340 nM	3,40 nM	12,1 nM	156 nM
6	<0,200 nM	1,93 nM	6,41 nM	97,1 nM
7	NE	14,0 nM	155 nM	2,68 µM
8	0,90 nM	10,0 nM	12,1 nM	0,68 µM
9	0,20 nM	1,06 nM	0,35 nM	9,29 nM
10	13,0 nM	34,0 nM		
11	<0,200 nM	1,10 nM	1,21 nM	27,7 nM
12	10,0 nM	29,0 nM	34,9 nM	0,70 µM
13	<0,200 nM	0,29 nM	0,70 nM	13,9 nM
14	17,0 nM	61,2 nM		
15	<0,200 nM	2,50 nM		
16	213 nM	>2,27 µM		
17	<0,200 nM	<0,100 nM	0,30 nM	4,25 nM
18	5,20 nM	24,0 nM		
19	<0,200 nM	0,90 nM	4,89 nM	110 nM
20	34,0 nM	450 nM		
21	<0,200 nM	<0,100 nM	0,18 nM	2,13 nM
22	12,0 nM	17,0 nM	192 nM	305 nM
23	<0,200 nM	0,29 nM	0,77 nM	10,1 nM
24	4,60 nM	14,0 nM		
25	<0,200 nM	0,56 nM	1,35 nM	21,9 nM
26	3,30 nM	15,0 nM	50,5 nM	0,511 µM
27	0,380 nM	5,30 nM	9,15 nM	157 nM
28	<0,200 nM	0,11 nM	<0,205 nM	1,40 nM
29	19,0 nM	31,0 nM		
30	<0,200 nM	0,67 nM	2,64 nM	67,2 nM
31	5,96 nM	15,8 nM	53,2 nM	0,66 µM
32	<0,200 nM	<0,100 nM	0,841 nM	5,36 nM
33	1,01 µM	>2,68 µM		
34	0,56 nM	15,0 nM	36,1 nM	0,89 µM
35	<0,261 nM	1,10 nM	0,98 nM	14,3 nM
36	<0,200 nM	0,560 nM	0,18 nM	2,64 nM
37	3,80 nM	29,0 nM	86,0 nM	0,654 µM
38	0,610 nM	5,70 nM	12,0 nM	201 nM
39	0,220 nM	<0,100 nM	14,9 nM	112 nM
40	0,360 nM	1,60 nM	21,8 nM	101 nM
41	1,50 nM	19,0 nM	33,1 nM	0,68 µM
42	500 nM	2,89 nM		
43	5,23 nM	35,6 nM	0,52 µM	3,66 µM

ES 2 621 220 T3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo de enzima ALK TS (Ki)	Ensayo de enzima ALK L1196M (Ki)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK TS (CI50)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK L1196M (CI50)
44	12,0 nM	70,0 nM		
45	> 3,0 µM	500 nM		
46	0,15 nM	1,10 nM	10,42 nM	44,70 nM
47	0,29 nM	3,60 nM	16,41 nM	208,0 nM
48	0,2 nM	1,20 nM	6,75 nM	68,9 nM
49	0,17 nM	1,50 nM	4,08 nM	80,8 nM
50	0,14 nM	1,2 nM	2,37 nM	29,7 nM
51	0,13 nM	0,28 nM	0,95 nM	6,25 nM
52	1,20 nM	10,2 nM	4,78 nM	296,4 nM
53	25,8 nM	164,0 nM		
54	< 0,07 nM	0,06 nM	0,332 nM	3,03 nM
55	< 0,07 nM	0,24 nM	1,03 nM	13,38 nM
56	0,2 nM	0,88 nM	1,83 nM	35,03 nM
57	0,14 nM	2,0 nM	6,79 nM	0,365 µM
58	< 0,1 nM	< 0,1 nM	0,33 nM	2,06 nM
59		14,4 nM	12,98 nM	155,93 nM
60	4,6 nM	21,5 nM		
61	0,15 nM	0,17 nM	4,82 nM	17,07 nM
62	137 nM	253,0 nM	7,605 µM	> 10 µM
63	0,12 nM	0,13 nM	1,95 nM	8,70 nM
64	34,4 nM	33,3 nM	0,407 µM	1,19 µM
65	0,88 nM	9,8 nM	9,36 nM	0,313 µM
66	19,3 nM	122,0 nM		
67	411 nM	> 1,5 µM		
68	207 nM	> 1,5 µM		
69	> 3,0 µM	> 3,0 µM		
70	< 0,16 nM	0,96 nM	6,52 nM	78,54 nM
71	< 0,249 nM	3,73 nM	10,16 nM	169,09 nM
72	5,1 nM	28,0 nM	0,347 µM	4,266 µM
73	0,33 nM	2,4 nM	12,75 nM	0,169 µM
74	0,30 nM	0,86 nM	11,41 nM	51,93 nM
75	0,065 nM	0,095 nM	0,902 nM	7,06 nM
76	3,1 n M	1,9 nM	95,65 nM	108,89 nM
77	75,0 nM	45,8 nM	3,39 µM	3,32 µM
78	2,93 nM	9,61 nM	40,83 nM	0,350 µM
79	1,18 nM	2,9 nM	42,79 nM	179,84 nM
80	> 3,0 µM	> 3,0 µM		
81	< 1,88 nM	3,9 nM	2,25 nM	51,98 nM
82	<0,2 nM	2,39 nM	11,15 nM	182,59 nM
83	47,6 nM	74 nM		
84	29,3 nM	90,2 nM		
85	0,070 nM	0,13 nM	0,55 nM	6,72 nM
86	< 0,2 nM	0,10 nM	0,45 nM	2,57 nM

ES 2 621 220 T3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo de enzima ALK TS (Ki)	Ensayo de enzima ALK L1196M (Ki)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK TS (CI50)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK L1196M (CI50)
87	270,0 nM	51,0 nM		
88	0,2 nM	0,39 nM	15,51 nM	190,94 nM
89	0,339 nM	0,275 nM	6,43 nM	56,05 nM
90	0,079 nM	0,249 nM	1,32 nM	13,00 nM
91	0,177 nM	0,315 nM	0,68 nM	5,88 nM
92	0,23 nM	0,21 nM	0,47 nM	3,66 nM
93	0,048 nM	0,3 nM	3,23 nM	31,67 nM
94	0,93 µM	0,698 µM		
95	0,35 nM	1,9 nM	10,37 nM	169,25 nM
97	3,50 nM	24,7 nM		
98	0,115 nM	0,404 nM	2,21 nM	32,28 nM
99	3,2 nM	11,7 nM	52,38 nM	0,531 µM
100	3,1 nM	24,2 nM	146,29 nM	1,48 µM
101	0,12 nM	0,41 nM	0,92 nM	8,77 nM
102	0,33 nM	1,41 nM	11,62 nM	83,82 nM
103	9,1 nM	131,0 nM		
104	8,4 nM	57,5 nM		
105	3,0 nM	16,7 nM	115,04 nM	0,642 µM
106	> 3 µM	> 3 µM		
107	88,5 nM	179,0 nM		
108	< 0,06 nM	< 0,05 nM	0,068 nM	0,50 nM
109	8,1 nM	4,7 nM	11,029 nM	55,56 nM
110	0,56 nM	7,3 nM	9,99 nM	0,447 µM
111	0,059 nM	0,54 nM	1,42 nM	32,49 nM
112	0,32 nM	3,4 nM	9,67 nM	247,76 nM
113	0,20 nM	0,46 nM	0,68 nM	9,56 nM
114	0,271 nM	1,36 nM	3,29 nM	78,24 nM
115	< 0,08 nM	0,09 nM	0,96 nM	8,18 nM
116	> 1,5 µM	>3 µM	>10 µM	>10 µM
117	2,18 nM	17,8 nM	35,22 nM	393,0 nM
118	17,8 nM	64,7 nM	217,23 nM	1,402 µM
119	1,6 nM	13,4 nM	7,79 nM	264,0 nM
120	146,0 nM	0,821 µM	2,11 µM	>10 µM
121	132,0 nM	273,0 nM		
122	0,27 nM	0,70 nM	9,27 nM	52,31 nM
123	205,0 nM	333,0 nM	4,79 µM	> 10 µM
124	2,10 nM	7,4 nM	56,17 nM	0,873 µM
125	0,11 nM	0,49 nM	2,30 nM	49,08 nM
126	0,54 µM	1,07 µM		
127	0,099 nM	0,52 nM	2,50 nM	64,97 nM
128	138,0 nM	386,0 nM		
129	353,0 nM	> 1,5 µM		
130	> 3 µM	> 3 µM		

(continuación)

Ejemplo	Ensayo de enzima ALK TS (Ki)	Ensayo de enzima ALK L1196M (Ki)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK TS (CI50)	Ensayo de ELISA para EML4-ALK L1196M (CI50)
131	78,3 nM	0,794 µM		
132	3,32 nM	16,52 nM	35,27 nM	0,892 µM
133	3,06 nM	32,75 nM	95,77 nM	0,997 µM
134	3,0 nM	20,5 nM		
135	2,1 nM	12,6 nM	45,89 nM	0,814 µM
136	0,6 nM	4,8 nM	28,47 nM	0,419 µM
137	6,1 nM	72,4 nM		2,28 µM

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> PFIZER INC.

5 <120> DERIVADOS MACROCÍCLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

<130> PC71904A

10 <150> US 61/607.485  
<151> 06-03-2012

<150> US 61/759.307  
<151> 31-01-2013

15 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

25 <220>  
<223> Sintética

<400> 1

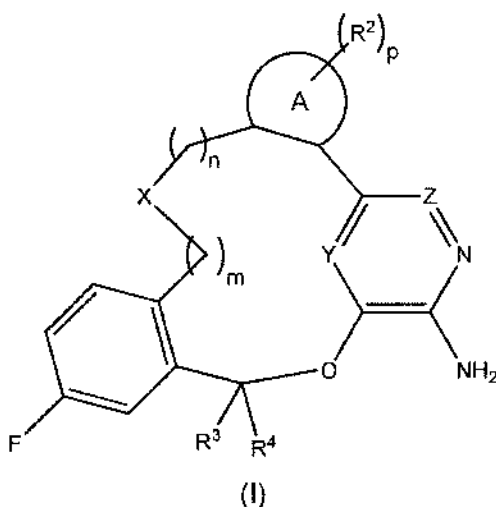
Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly  
1 5 10

30



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



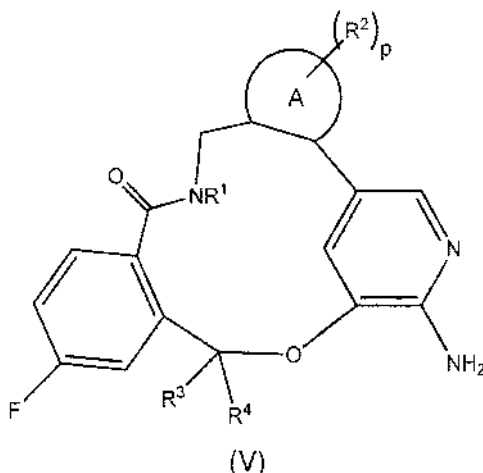
en la que:

- 5 X se selecciona entre el grupo que consiste en  $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$ ,  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$ ,  $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$  y  $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$ ;  
 Y y Z son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que cuando Y es N, Z es CH y cuando Z es N, Y es CH; A es un anillo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 15 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada hidrógeno en el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 25 cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 30 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- 35 cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 40 m es 0, 1, 2 o 3;
- 45 n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0,1,2, 3 o 4;  
 cada q es independientemente Q, 1, 2 o 3;  
 cada r es independientemente 0, 1, 2 o 3; y  
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (V)

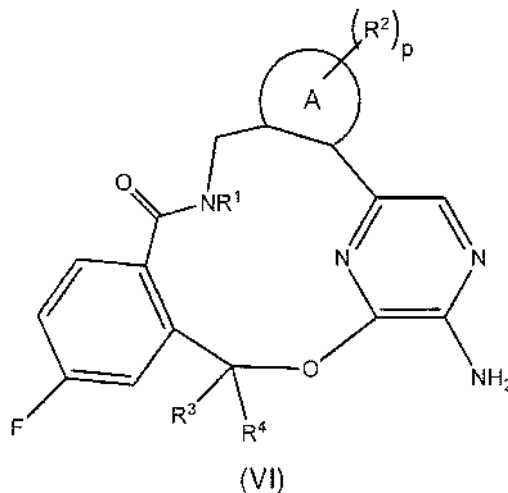


en la que:

A es un anillo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros;  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada  
 hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico  
 de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con  
 15 halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -  
 C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;  
 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6  
 20 miembros, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>,  
 -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -  
 (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; en  
 el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>,  
 heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera  
 25 independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -  
 OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el  
 que cada hidrógeno en el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente puede sustituirse de manera  
 independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -  
 OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;  
 30 cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de  
 5-6 miembros, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -  
 NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; en el que cada  
 hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico  
 35 de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con  
 halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -  
 C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;  
 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de  
 40 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-  
 C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse  
 de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -  
 C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;  
 cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 45 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

cada t es independientemente 0, 1 o 2;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (VI)



5 en la que:

A es un anillo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-6 miembros;

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>3</sub>OR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -CN, -C(O)R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>7</sup>, -O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y -(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada hidrógeno en el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>9</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que cada hidrógeno en dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>t</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>9</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9</sup>, -OC(O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heterocíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3; y  
cada t es independientemente 0, 1 o 2;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_tR^7$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-OR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$ ,  $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$  y  $-CN$ ; en el que cada hidrógeno en dicho alquilo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con halógeno,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-S(O)_tR^9$ ,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_2OR^9$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-OC(O)R^9$ ,  $-NR^9C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9S(O)_2R^{10}$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^3$  y  $R^4$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilo.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, preferentemente en el tratamiento de cáncer en un mamífero.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en la que el cáncer está mediado por la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).
13. El compuesto de la reivindicación 11, en la que el cáncer está mediado por una proteína de fusión EML4-ALK.
14. El compuesto de la reivindicación 11, en la que el cáncer está mediado por una proteína de fusión EML4-ALK que tiene al menos una mutación.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en la que dicha mutación es L1196M o C1156Y.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en las que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata hormono-rafractario, carcinoma papilar de células renales, adenocarcinoma colorrectal, neuroblastomas, linfoma anaplásico de células grandes (LACG) y cáncer gástrico.
17. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticanceroso adicional.

Figura 1

