

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 676**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/EP2015/056498**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15713436 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3129376**

54 Título: **Derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina sustituidos y derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-4h-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepina como inhibidores de ros1**

30 Prioridad:

27.03.2014 EP 14161950

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

05.06.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MEVELLEC, LAURENCE, ANNE;
PASQUIER, ELISABETH, THÉRÈSE, JEANNE;
DESCAMPS, SOPHIE;
MERCEY, GUILLAUME, JEAN, MAURICE;
WROBLOWSKI, BERTHOLD;
VIALARD, JORGE, EDUARDO;
MEERPOEL, LIEVEN;
JEANTY, MATTHIEU, LUDOVIC y
JOUSSEAUME, THIERRY, FRANÇOIS, ALAIN,
JEAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 715 676 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 de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazina sustituidos y derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-4*h*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina como inhibidores de ros1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazina sustituidos y a derivados de 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepina útiles como inhibidores de ROS1. La invención se refiere además a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

Ros1 es una tirosina cinasa receptora estrechamente relacionada con las cinasa ALK y LTK basándose en la similitud de secuencia de sus dominios de cinasa. La proteína Ros1 está compuesta de un dominio extracelular que contiene varias repeticiones similares a fibronectina y un dominio citoplasmático de cinasa. La función de Ros1 no se ha dilucidado completamente, pero la presencia de dominios de fibronectina sugiere un papel en la adhesión celular o interacciones con la matriz extracelular. Sin embargo, aún no se han identificado ligandos endógenos de Ros1. Se ha detectado su expresión en humanos adultos en varios tejidos, tales como riñón, cerebelo y el tracto gastrointestinal, pero parece ser baja o ausente en otros tejidos. Su expresión en el riñón e intestino en desarrollo sugiere que puede tener un papel en la transición epitelial-mesenquimal. Los ratones deficientes para ROS1 son sanos y viables, pero los machos son estériles debido a defectos en el epidídimo que dan como resultado una maduración incompleta de los espermatozoides.

Se han detectado varias reorganizaciones genómicas que implican a ROS1 en una diversidad de cánceres, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), glioblastoma, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, hemangioendoteloma epitelioide, melanoma y tumores miofibroblásticos inflamatorios. Estas reorganizaciones dan como resultado proteínas que contienen el dominio de cinasa C-terminal de Ros1 fusionado a los dominios N-terminales de una serie de proteínas diferentes no relacionadas. Se ha demostrado que varias de estas proteínas de fusión son oncogénicas. La expresión en fibroblastos promueve su proliferación, su crecimiento en agar blando y su capacidad para formar tumores en ratones. La expresión en células Ba/F3 murinas las convierte en independientes de IL-3 para su crecimiento y promueve su capacidad para formar tumores en ratones (Takeuchi K, et al., Nat Med. 2012, 18:378-81; Gu TL, et al., PLoS One 2011, 6:e15640). La tasa de fusiones oncogénicas de Ros1 es generalmente baja, en el intervalo del 1-2% en el NSCLC (Kim MH, et al., Lung Cancer 2014, 83:389-95; Takeuchi K, et al., Nat Med. 2012, 18:378-81; Davies KD, et al., Clin Cancer Res. 2012, 18:4570-9; Li C, et al., PLoS One 2011, 6:e28204; Rimkunas VM, et al., Clin Cancer Res. 2012, 18:4449-57), pero puede ser relativamente elevada en otros cánceres, hasta un 9% en el colangiocarcinoma (Gu TL, et al., PLoS One 2011, 6(1):e15640) y del 17% en tumores spitzoides (melanoma) (Wiesner T, et al., Nat Commun. 2014, 5:3116).

Debido a la similitud entre los dominios de cinasa de ALK y Ros1, muchos inhibidores de ALK también inhiben a Ros1. La inhibición de Ros1 afecta negativamente a la proliferación de células Ba/F3 modificadas que expresan proteínas de fusión de Ros1 así como a la proliferación de células HCC78 derivadas de pacientes de NSCLC que portan una fusión de SLC34A2-ROS1. La inhibición de Ros1 también afecta negativamente al crecimiento de tumores de Ba/F3 y HEK293 que contienen proteínas de fusión de Ros1 en ratones.

Recientemente, se han iniciado pruebas clínicas con una serie de inhibidores que se ha descrito que tienen actividad sobre Ros1. El primero, crizotinib (Xalkori®), ha demostrado reducir tumores y prolongar significativamente la supervivencia en pacientes con reorganizaciones de ROS1. Sin embargo, después de una respuesta inicial, se observa resistencia y en un informe, esta se ha vinculado a una mutación G2032R en el dominio de cinasa de Ros1 que se supone que afecta a la unión a crizotinib.

El documento WO-2004/058176 divulga compuestos de pirazol acíclicos para la inhibición de la proteína cinasa-2 activada por la proteína cinasa activada por mitógeno.

J. Med. Chem., 2011, 54, 5820-5835 divulga derivados de pirazol como inhibidores de fosfodiesterasa de subtipo 10. El documento WO-2009/140128 divulga compuestos y composiciones como inhibidores de cinasa.

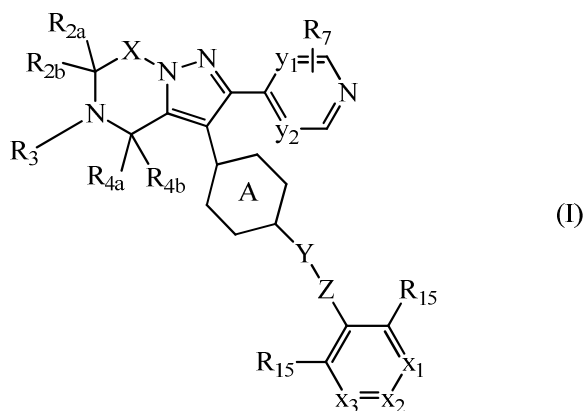
Por lo tanto, hay una gran necesidad de nuevos inhibidores de cinasa de Ros1 que abran nuevas vías para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular, del cáncer de pulmón no microcítico (específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendoteloma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mielógena crónica. En una realización particular, existe la necesidad de inhibidores de cinasa de Ros1 que no se vean afectados por mutaciones que abroguen la inhibición de la primera serie de inhibidores de Ros1.

Por consiguiente, proporcionar tales compuestos es un objeto de la presente invención.

Compendio de la invención

5 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de ROS1. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, del cáncer, en particular, del cáncer de pulmón no microcítico (específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epiteloide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica y similares.

Esta invención afecta a compuestos de fórmula (I)



15 sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

y_1 es CR_{7a} o N;

20 y_2 es CH o N;

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

25 R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, metilo, $-CH_2OH$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-CH=CH-NH-$ o $-N=CH-NH-$;

30 X es $-CR_1R_{1a}$, $-CH_2-CHR_{1-}$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

35 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; o $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$, ciano y alquilo C_{1-4} ;

40 R_{2b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ o $=O$;

45 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

50 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonil C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; $R_{10a}R_{10b}N$ -alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil $C_{1-6}-O-$

carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alqueno C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆;

hidroxialqueno C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alqueno C₂₋₆;

alquiloxi C₁₋₆alquinilo C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquinilo C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR_{10a}R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquino C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

Y es -O- o -C(=O)-;

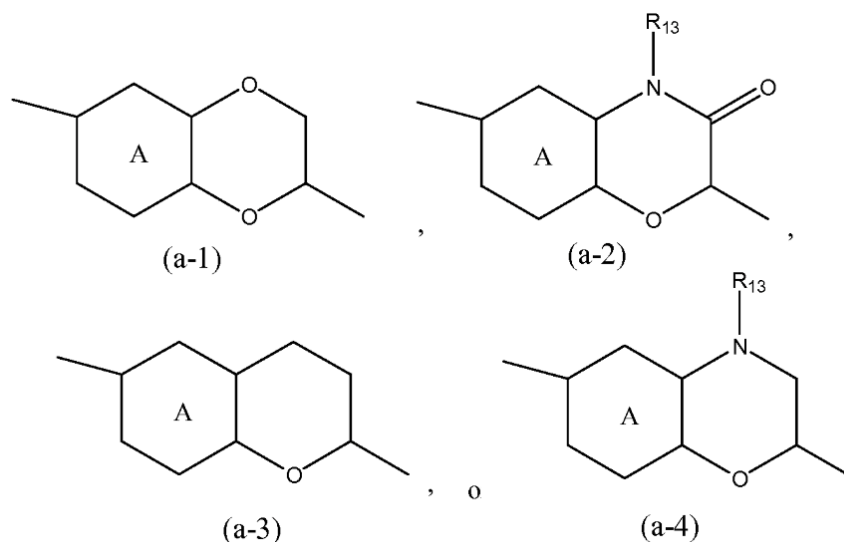
Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada uno R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;

alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

- alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;
- 5 alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 15 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 20 mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH;
- 25 -P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 30 R₁₄ es un cicloalquilo C₃₋₈; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- 35 x₁ es CR_{5a} o N;
- x₂ es CR_{5b} o N;
- 40 x₃ es CR_{5c} o N;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;
- 45 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 50 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;
- 55 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;
- 60 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- La presente invención también se refiere a métodos para preparar compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.
- 65 Los compuestos de la presente invención se encontraron para inhibir ROS1, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, de cáncer, en particular cáncer de pulmón no microcítico

(específicamente adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epiteloide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica, y similares. Los compuestos de la presente invención también pueden tener utilidad en anticoncepción masculina.

5 En vista de las propiedades farmacológicas mencionadas anteriormente de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para su uso como un medicamento.

10 En particular los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento del cáncer.

15 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la producción de un medicamento para la inhibición de ROS1, para el tratamiento la prevención del cáncer.

20 La presente invención se describirá más detalladamente más adelante. En los siguientes fragmentos, se definen más detalladamente aspectos diferentes de la invención. Cada aspecto definido de esta forma puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica señalada como preferida o beneficiosa puede combinarse con cualquier otra característica o características señaladas como preferidas o beneficiosas.

Descripción detallada

25 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

30 Cuando cualquier variable aparezca más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula (por ejemplo, la fórmula (I)), su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones.

35 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretende que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión en la que se utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución genere un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto para soportar un proceso de aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en forma de un agente terapéutico.

40 Cuando un radical o grupo se defina como "opcionalmente sustituido" en la presente invención, esto quiere decir que dicho radical o grupo está sustituido o no está sustituido.

Las líneas dibujadas que van desde los sustituyentes hasta el interior de los sistemas anulares indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

45 El prefijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros), tal como se emplea en la presente, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo C₁₋₄ contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

50 El término "halo", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto.

55 La expresión 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₄' o 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₆' como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se ha definido en el presente documento en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados por un halógeno, de modo que el 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₄' o 'mono- o polihaloalquilo C₁₋₆' puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

60 La expresión "alquilo C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número comprendido entre 1 y 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos tal como se indica en la presente. Cuando se utiliza en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. Así, por

ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye, tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros y similares.

5 La expresión "alquilo C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número comprendido entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en la presente. Cuando se utiliza en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener.

Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo) y similares.

15 La expresión "alquiloxi C₁₋₆", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de fórmula -OR^b donde R^b es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitantes de alquiloxi adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

20 La expresión "alquiloxi C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR^c donde R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiloxi C₁₋₄ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

25 La expresión "alquilcarbonilo C₁₋₆", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical -C(=O)-alquilo C₁₋₆. La expresión "alquilcarbonilo C₁₋₄", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo -C(=O)-C₁₋₄.

30 La expresión "cicloalquilo C₃₋₈", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de un cicloalquilo C₃₋₈ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

35 La expresión "cicloalquilo C₃₋₆", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo C₃₋₆ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 La expresión "alqueno C₂₋₄" o "alqueno C₂₋₆", como se usa en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono, tal como, sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

45 La expresión "alquino C₂₋₄" o "alquino C₂₋₆" como se usa en el presente documento como un grupo grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

La expresión "cianoalquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano.

La expresión "hidroxialqueno C₂₋₆" significa alqueno C₂₋₆ sustituido con un hidroxilo.

50 La expresión "hidroxialquino C₂₋₆" significa alquino C₂₋₆ sustituido con un hidroxilo.

55 En particular, los heterociclos saturados de 4, 5 o 6 miembros (por ejemplo en la definición de R₁₄), contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en particular 1 o 2 heteroátomos, en particular seleccionados entre O y N.

Ejemplos de heterociclos saturados de 4, 5 o 6 miembros incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y similares.

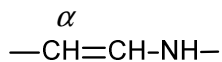
60 Ejemplos de heterociclos aromáticos de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluyen, pero sin limitarse a, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo y similares.

Ejemplos de heterociclos parcialmente saturados de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluye, pero sin limitarse a, 1,2,3,6-tetrahydro-piridinilo y similares. En una realización particular, el 1,2,3,6-tetrahydro-piridinilo se une con su átomo de nitrógeno a la variable Y.

65

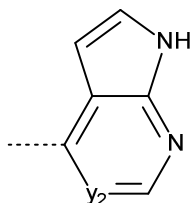
Ejemplos de heterociclos saturados de 6 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno (por ejemplo en la definición del anillo A), incluyen, pero sin limitarse a, piperidinilo y similares. En una realización particular, el piperidinilo se une con su átomo de nitrógeno al anillo de pirazolilo.

- 5 En el caso en el que R_{7a} se toma junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$, se

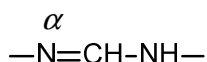


pretende que la CH en posición alfa claramente se muestran a continuación:

se una al átomo de carbono en la posición de y_1 como

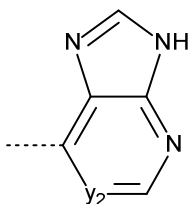


- 10 En el caso en el que R_{7a} se toma junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$, se



pretende que el nitrógeno en posición alfa como claramente se muestran a continuación:

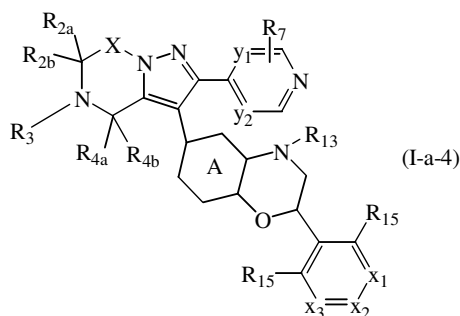
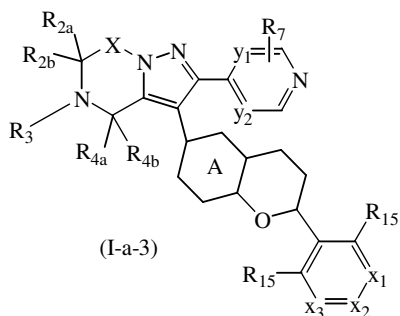
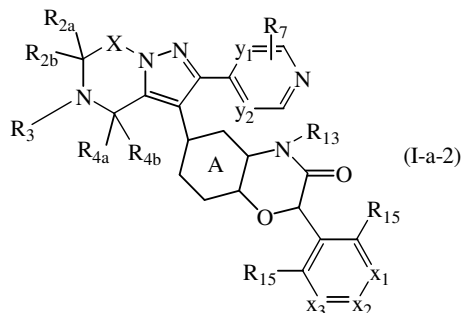
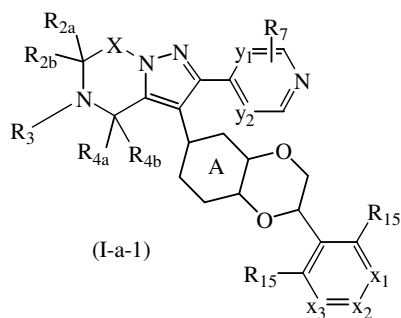
se una al átomo de carbono en la posición de y_1



- 15 En caso de que X sea $-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-$, se pretende que el átomo de carbono con el sustituyente R_1 esté unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirazol.

- 20 En el caso de que Z sea $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, se pretende que el grupo CH_2 se una a la variable Y.

Estará claro que cuando un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z se toma junto con el sustituyente R_6 de Z, se forman los compuestos de fórmula (I-a-1), (I-a-2), (I-a-3) y (I-a-4):



El término "sujeto", tal como se emplea en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Se pretende que el término "tratamiento", tal como se emplea en la presente, se refiera a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

La expresión "compuestos de la invención", como se usa en el presente documento, se pretende que incluya los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indique de otro modo que tiene una configuración particular (p. ej., *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contemplará cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.

Siempre que uno de los sistemas de anillo, esté sustituido con uno o más sustituyentes, dichos sustituyentes podrán reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido al carbono o átomo de nitrógeno del sistema de anillo.

Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (I)" incluya sus estereoisómeros y sus formas tautoméricas.

Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" se utilizan indistintamente anteriormente o en lo sucesivo en la presente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómeros puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

5 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener, tanto la configuración *cis* como la *trans*, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.

15 Se especifica la configuración absoluta según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o

20 (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.

25 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y de la manera más preferida menos de un 1% de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, en la medida que puedan existir, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

35 Se desprende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

40 Para los usos terapéuticos, las sales de los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de los mismos, son aquellos en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

45 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y sus solvatos sean capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

55 Los compuestos de Fórmula (I), N-óxidos y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar, así como N-óxidos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

5 Los compuestos de la invención tal como se preparan en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

15 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radioactivo es ^2H .

20 En particular, se pretende que los compuestos deuterados queden incluidos dentro del alcance de la presente invención.

25 Las formas del singular "un", "una", "el" y "la", tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, también incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a 1 compuesto o más de 1 compuesto.

30 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

y_1 es CR_{7a} o N;

35 y_2 es CH;

R_{7a} es hidrógeno;

40 R_7 es hidrógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$;

45 X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}_{1-}$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_{1a} es hidrógeno;

50 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, ciano y alquilo C_{1-4} ;

55 R_{2b} es hidrógeno; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ o $=\text{O}$;

60 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

65 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonil C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; $\text{R}_{10a}\text{R}_{10b}\text{N}$ -alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un -

- NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR_{10a}R_{10b}; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;
- 5 R_{4a} es hidrógeno;
- R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- 10 Y es -O- o -C(=O)-; en particular, Y es -O-;
- Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;
- 15 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- El anillo A es fenilo o un heterociclilo de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, conteniendo dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₈;
- 20 cada uno R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;
- o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);
- 25 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;
- alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;
- 30 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;
- 35 alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;
- alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 40 mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 45 mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; mono o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH;
- 50 -P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- 55 R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₄ es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- 60 x₁ es CR_{5a} o N;
- x₂ es CR_{5b};
- 65 x₃ es CR_{5c} o N;

cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

alquiloxi C_{1-4} e hidroxilo;

5 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un ciano; alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

10 alqueno C_{2-6} ; C_{1-6} alquil-O-carbonil-; alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} sustituido con un ciano; y alquiloxi C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

15 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} ;

20 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

25 y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH;

R_{7a} es hidrógeno;

30 R_7 es hidrógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ o $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$;

35 X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}_1$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

40 R_{1a} es hidrógeno;

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{NR}_{9a}R_{9b}$, ciano y alquiloxi C_{1-4} ;

45 R_{2b} es hidrógeno; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{2c}-\text{CH}_2-$ o $=\text{O}$;

50 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

55 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C_{1-6} ; alquilcarbonil C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; $R_{10a}R_{10b}$ N-alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil; alquilcarboniloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un $-\text{NR}_{10a}R_{10b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un $-\text{NR}_{10a}R_{10b}$; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{14}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R_{14} ;

60 alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; o R_{14} ;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es hidrógeno; o

65

- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- Y es -O- o -C(=O)-; en particular, Y es -O-;
- 5 Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;
- R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- 10 El anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; o halo;
- 15 o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);
- R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;
- 20 alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;
- 25 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;
- 30 alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 35 mono o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; mono o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 40 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH;
- P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- 45 R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₄ es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- x₁ es CR_{5a} o N;
- 55 x₂ es CR_{5b};
- x₃ es CR_{5c} o N;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,
- 60 alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;
- R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo

- C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 5 R_{5b} es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 10 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde
- 15 y₁ es CR_{7a} o N;
- y₂ es CH o N;
- R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;
- 20 R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano;
- o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH- o -N=CH-NH-;
- 25 X es -CR₁R_{1a}-, -CH₂-CHR₁-;
- R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 30 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquiloxi C₁₋₄;
- 35 R_{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o
- R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂-, -CH₂-NR_{2c}-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NR_{2c}-CH₂- o =O;
- 40 R_{2c} es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo ciano; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 45 R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆- sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un -NR_{10a}R_{10b}; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆;
- 50 hidroxialqueno C₂₋₆; hidroxialquino C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alqueno C₂₋₆;
- alquiloxi C₁₋₆alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquino C₂₋₆ sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR_{10a}R_{10b}; -alquil C₁₋₆-C(R₁₃)=N-O-R₁₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; alquino C₂₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;
- 55 R_{4a} es hidrógeno;
- 60 R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- Y es -O- o -C(=O)-; en particular, Y es -O-;
- 65

Z es $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R_6 es hidrógeno; alquil C_{1-4} -O-carbonil-; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-4} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

5 El anillo A es fenilo o un heterociclilo de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático, conteniendo dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R_8 ; en particular, el anillo A es fenilo o un heterociclilo de 6 miembros aromático, conteniendo dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está
10 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo;

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C_{1-4} ;

15 alquilcarbonil C_{1-4} -; alquil C_{1-4} -O-carbonil-; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , ciano, amino y mono- o di(alquil C_{1-4})amino;

20 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cianoalquilo C_{1-6} ;

alquilo C_{1-6} sustituido con un $\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

25 alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R_{14} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{14}$;

30 alquilcarbonil C_{1-6} -; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} - sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} -; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un

$-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} en donde $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;

35 alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} en donde $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;

40 alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

mono- o polihaloalquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

45 R_{11} es ciano; $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; $-\text{NR}_{13}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-\text{NR}_{13}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilcarbonilo C_{1-6} -; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; $-\text{COOH}$;

$-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; o $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

50 R_{12} es $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$, alquilo C_{1-6} o ciano;

R_{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

55 R_{14} es un cicloalquilo C_{3-8} ; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y $\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

X_1 es CR_{5a} o N;

60 X_2 es CR_{5b} o N;

X_3 es CR_{5c} o N;

cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

65

alquiloxi C₁₋₄ e hidroxilo;

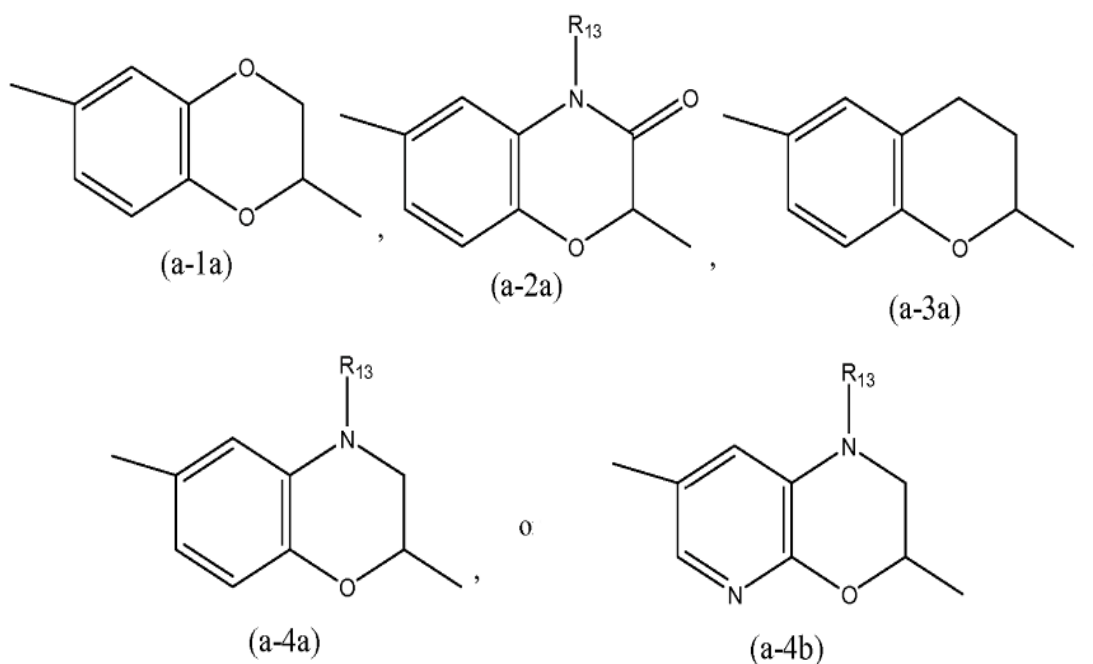
5 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};

10 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;

15 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;

y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones en donde los biclos de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) se limitan a los biclos de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) y (a-4b) que tienen las siguientes estructuras:



25 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

30 y₁ es CR_{7a} o N;

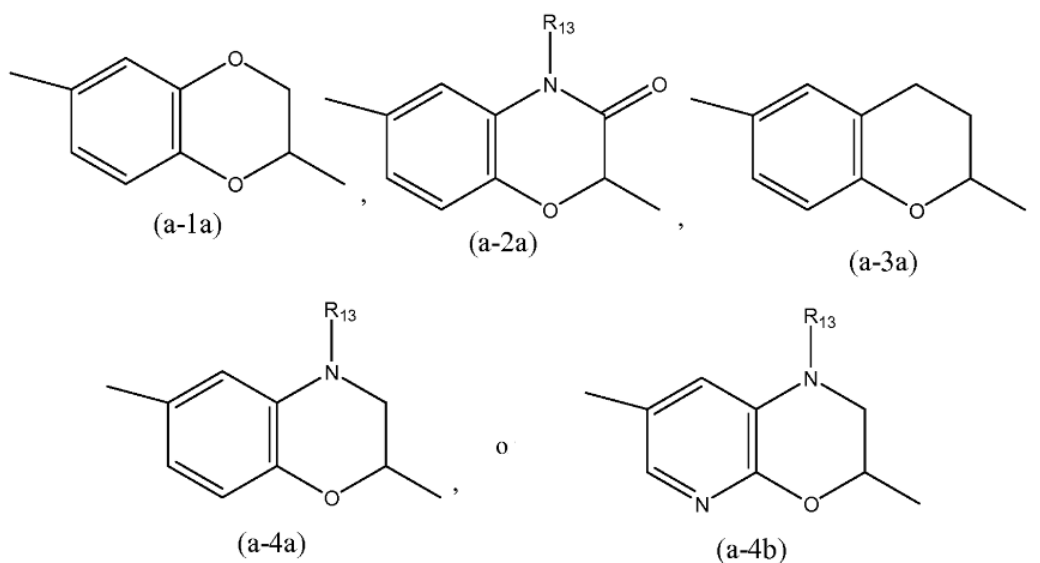
y₂ es CH;

35 R_{7a} es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno, -NH₂, -CH₂OH, halo o ciano;

40 o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH-;

- X es $-\text{CR}_1\text{R}_{1a}$ -, $-\text{CH}_2\text{-CHR}_{1-}$;
- 5 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R_{1a} es hidrógeno;
- R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;
- 10 R_{2b} es hidrógeno; o
- R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NR}_{2c}\text{-CH}_2-$ o $=\text{O}$;
- 15 R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;
- R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 20 alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; $\text{R}_{10a}\text{R}_{10b}\text{N}$ -alquilcarbonil C_{1-6} -; alquil $\text{C}_{1-6}\text{-O}$ -carbonil-; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}_{14}$; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ;
- R_{4a} es hidrógeno;
- 25 R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=\text{O}$;
- 30 Y es $-\text{O}-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;
- Z es $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-$;
- R_6 es hidrógeno; alquil $\text{C}_{1-4}\text{-O}$ -carbonil-; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{1-4} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; o $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;
- 35 El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;
- 40 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; alquilo C_{1-4} o halo;
- o un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b):
- 45



R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₄;

5 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;

10 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;

R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;

15 R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C₁₋₄;

20 x₁ es CR_{5a} o N;

x₂ es CR_{5b};

25 x₃ es CR_{5c} o N;

cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

y alquiloxi C₁₋₄;

30 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆;

35 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;

y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

40 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde

y₁ es CH o N;

45 y₂ es CH;

- R₇ es hidrógeno o -NH₂;
- 5 X es CH₂;
- R_{2a} es hidrógeno;
- R_{2b} es hidrógeno; o
- 10 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂- o -CH₂-NH-CH₂-;
- R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 15 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄;
- R_{4a} es hidrógeno;
- R_{4b} es hidrógeno; o
- 20 R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- Y es -O-;
- Z es -CHR₆-;
- 25 R₆ es hidrógeno;
- El anillo A es fenilo o piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₈;
- 30 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; ciano; o halo;
- o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-3a);
- 35 R₁₁ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; o -C(=O)-NR_{10a}R_{10b};
- R_{10a} y R_{10b} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 40 R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;
- x₁ es CR_{5a} o N;
- 45 x₂ es CR_{5b};
- x₃ es CR_{5c};
- 50 cada R₁₅ es hidrógeno;
- R_{5a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆;
- R_{5b} es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; mono o polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquilo C₁₋₄; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 55 R_{5c} es hidrógeno;
- y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 60 En una realización, la presente invención trata sobre compuestos de Fórmula (I) novedosos, sus tautómeros y formas estereoisoméricas, donde
- y₁ es CH;
- 65 y₂ es CH;

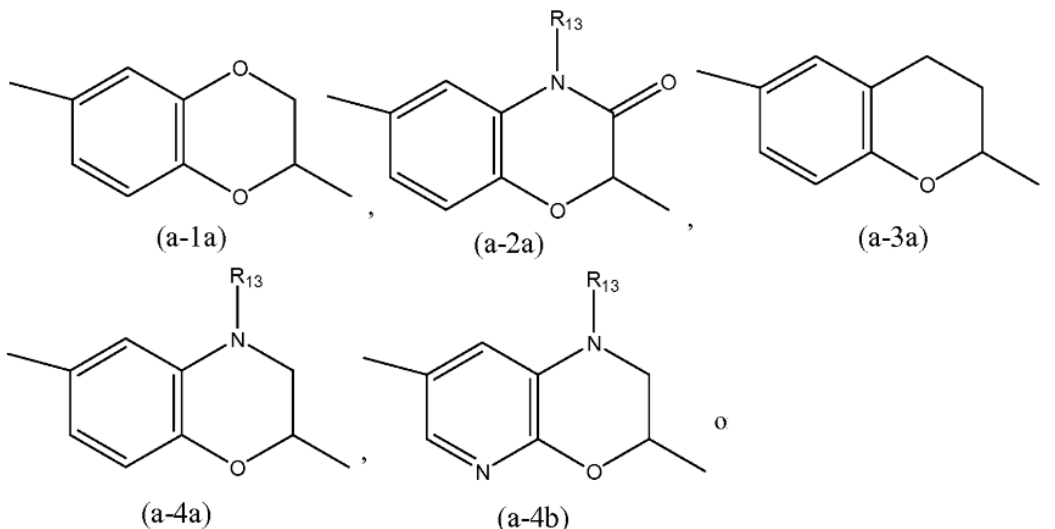
- R₇ es hidrógeno;
- 5 X es CH₂;
- R_{2a} es hidrógeno;
- R_{2b} es hidrógeno;
- 10 R₃ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- 15 Y es -O-;
- Z es -CH₂-;
- El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- 20 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o F;
- x₁ es CH;
- 25 x₂ es CR_{5b};
- x₃ es CH;
- cada R₁₅ es hidrógeno;
- 30 R_{5b} es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; mono o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-; en particular, R_{5b} es isopropilo o ciclopropilo;
- y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:
- 40 (i) y₂ es CH;
- (ii) R_{7a} es hidrógeno;
- (iii) R₇ es hidrógeno, -NH₂, -CH₂OH, halo o ciano;
- 45 o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH-;
- (iv) R_{1a} es hidrógeno;
- 50 (v) R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente -NR_{9a}R_{9b};
- 55 R_{2b} es hidrógeno; o R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂-, -CH₂-NR_{2c}-CH₂- o =O;
- (vi) R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 60 (vii) R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄;
- 65 (viii) Y es -O- o -C(=O)-;

Z es $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

5 R_6 es hidrógeno; alquil C_{1-4} -O-carbonil-; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{1-4} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; alquilo C_{1-4} o halo;

10 o un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b):



15 (ix) R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-4} ;

20 (x) R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo;

(xi) R_{11} es ciano; $-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{10a}\text{R}_{10b}$; $-\text{COOH}$; o

25 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

(xii) R_{14} es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C_{1-4} ;

30 (xiii) R_6 es hidrógeno; alquil C_{1-4} -O-carbonil-; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{1-4} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$;

(xiv) x_2 es CR_{5b} ;

35 (xv) cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

y alquilo C_{1-4} ;

40 (xvi) R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-\text{NR}_{9a}\text{R}_{9b}$; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

45 (xvii) R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C_{2-6} ; alquilo C_{1-4} ; $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 5 (i) y_1 es CH o N;
- (ii) y_2 es CH;
- 10 (iii) R_7 es hidrógeno o $-NH_2$;
- (iv) X es CH_2 ;
- 15 (v) R_{2a} es hidrógeno;
- R_{2b} es hidrógeno; o
- R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-NH-CH_2-$;
- 20 (vi) R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; o alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ;
- (vii) R_{4a} es hidrógeno;
- 25 R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$;
- 30 (viii) Y es $-O-$;
- Z es $-CHR_6-$;
- R_6 es hidrógeno;
- 35 El anillo A es fenilo o piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R_8 ;
- cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; o halo;
- 40 o un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-3a);
- (ix) R_{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; o $-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$;
- 45 R_{10a} y R_{10b} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- (x) R_{14} es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ;
- 50 (xi) x_1 es CR_{5a} o N;
- x_2 es CR_{5b} ;
- x_3 es CR_{5c} ;
- 55 (xiii) cada R_{15} es hidrógeno;
- (xiv) R_{5a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;
- 60 (xv) R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un ciano; alquilo C_{1-4} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonilo-;
- (xvi) R_{5c} es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 5 (i) y_1 es CH;
- (ii) y_2 es CH;
- 10 (iii) R_7 es hidrógeno;
- (iv) X es CH_2 ;
- (v) R_{2a} es hidrógeno;
- 15 (vi) R_{2b} es hidrógeno;
- (vii) R_3 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- 20 (viii) R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- (ix) El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;
- cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; ciano; o F;
- 25 (x) Y es $-\text{O}-$;
- (xi) Z es $-\text{CH}_2-$;
- 30 (xii) x_1 es CH;
- x_2 es CR_{5b} ;
- x_3 es CH;
- 35 (xiii) cada R_{15} es hidrógeno;
- (xiv) R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; mono o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ;
- 40 alquilo C_{1-6} sustituido con un ciano; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-; en particular, R_{5b} es isopropilo o ciclopropilo.
- En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Y es O.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde
- 50 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).
- 55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, en particular fenilo o heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido
- 60 opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;
- cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; alquilo C_{1-4} o halo.
- 65 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se

ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, en particular fenilo o heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido

5

opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

5 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo de 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático, conteniendo dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido con un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z y dicho sustituyente R_8 se toma junto con el sustituyente R_6 de Z (Z es $-CHR_6-$), mediante lo cual el anillo A junto con las formas Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).

15

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo de 6 miembros aromático, conteniendo dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido con un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z y dicho sustituyente R_8 se toma junto con el sustituyente R_6 de Z (Z es $-CHR_6-$), mediante lo cual el anillo A junto con las formas Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b).

20

25

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno, en particular, el anillo A es fenilo; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 .

30

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno.

35

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo.

40

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

45

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

50

un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b).

55

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Z es

$-CHR_6-$ e Y es O.

60

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_8 es distinto de alquilo C_{1-4} .

65

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha

mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

5 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); y

10 Y es -O-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde cuando el anillo A junto con Y-Z forman un biciclo, este biciclo es de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); en particular (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b).

15

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $NR_{9a}R_{9b}$; en particular en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo o alquilo C_{1-4} .

20

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{14} es un heterociclo saturado de 5 miembros seleccionado entre 1-pirrolidinilo, 1,3-dioxolan-4-ilo,

25

5-oxazolidinilo, 3-oxetanilo y tetrahidro-2-furanilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $NR_{9a}R_{9b}$; en particular en donde R_{14} es un

30

heterociclo saturado de 5 miembros seleccionado entre 1-pirrolidinilo, 1,3-dioxolan-4-ilo,

35

5-oxazolidinilo, 3-oxetanilo y tetrahidro-2-furanilo, cada uno sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C_{1-4} .

40

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$.

45

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

50

R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$, ciano y alquiloxi C_{1-4} ;

55

R_{2b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$.

60

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} .

65

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha

70

mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-; y en donde R_8 es distinto de alquilo C_{1-4} .

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

15 el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

20 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; o

un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

25 X_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un ciano; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

35 el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; o halo; o

40 un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R_6 de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b);

X_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un ciano; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

50 el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo; en particular, cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciano; o halo;

55 X_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un ciano; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; o alquil C_{1-6} -O-carbonil-.

60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde X es $-CR_1R_{1a}$; en particular CH_2 .

65 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_1 y R_{1a} son hidrógeno.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde -Y-Z- es $-O-CH_2-$.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde Z es CHR_6 , en particular CH_2 .
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_6 es H.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos, en particular un grupo hidroxilo.
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} es hidrógeno; R_{4b} es hidrógeno; o R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$.
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno.
- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$.
- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x_1 y x_3 son CH ; y x_2 es CR_{5b} .
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un ciano; hidroxilo; mono o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} .
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5b} es alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C_{2-6} ; $-Si(CH_3)_3$; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} .
- 55 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; y alquiloxi C_{1-6} alquiloxi C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} grupos está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo.
- 60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos o a cualquier subgrupo de los mismos
- 65

como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un

5 alquiloxi C_{1-6} ; alquilcarboniloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ;

hidroxialquenilo C_{2-6} ; hidroxialquinilo C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-6} alquenilo C_{2-6} ;

10 alquiloxi C_{1-6} alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquinilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un $-NR_{10a}R_{10b}$; -alquil $C_{1-6}-C(R_{13})=N-O-R_{13}$; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-(C=O)-R_{14}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R_{14} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; alquienil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; alquinil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; o R_{14} .

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{15} es hidrógeno.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{15} es hidrógeno o F, en particular F.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

30 R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, metilo, $-CH_2OH$, halo o ciano.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de estos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R_{7a} es hidrógeno; R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-CH_2$, OH, halo o ciano.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

40 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; ciano; o halo;

Y es $-O-$; Z is $-CH_2-$; R_{15} es H; x_1 y x_3 son CH; x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es isopropilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

50 y_1 e y_2 son CH; R_7 es H; X es CH_2 ; R_{2a} y R_{2b} son H;

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$;

el anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R_8 ;

55 cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; ciano; o halo;

Y es $-O-$; Z is $-CH_2-$; R_{15} es H; x_1 y x_3 son CH; x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es isopropilo.

60 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

y_1 e y_2 son CH; R_7 es H; X es CH_2 ; R_{2a} y R_{2b} son H;

65 R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar $=O$;

el anillo A es fenilo; Y es -O-; Z es -CH₂-; R₁₅ es H; x₁ y x₃ son CH; x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x₁ y x₃ son CH; x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde y₁ e y₂ son CH.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) y₁ e y₂ son CH;

20 (ii) R₇ es H;

(iii) X es CH₂;

(iv) R_{2a} y R_{2b} son H;

25 (v) R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

(vi) el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₈;

30 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o halo;

(vii) Y es -O-;

(viii) Z es -CH₂-;

35 (ix) R₁₅ es H;

(x) x₁ y x₃ son CH;

40 (xi) x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde x₂ es CR_{5b}; R_{5b} es isopropilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

50 alquilo C₁₋₆ está limitado a alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde

55 R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano.

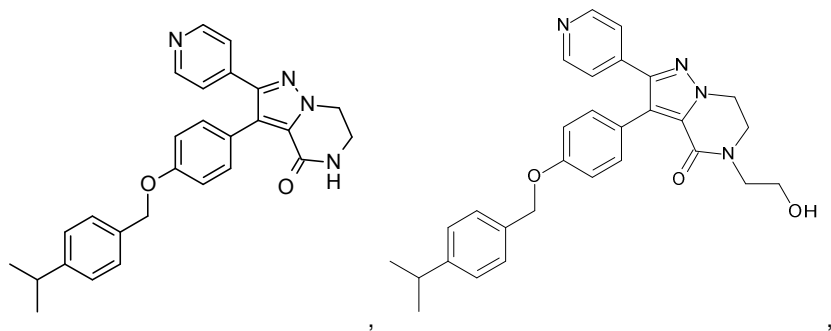
60 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R₈ no se toma junto con el sustituyente R₆ de Z para formar un biciclo.

65 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos o cualquier subgrupo de los mismos como se ha

mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en donde R₁₄ es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b}.

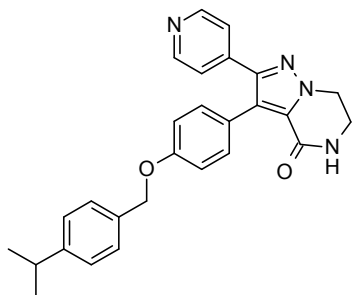
5 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de fórmula (I) y a los N-óxidos, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, como se definen en los esquemas generales de reacción.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo constituido por

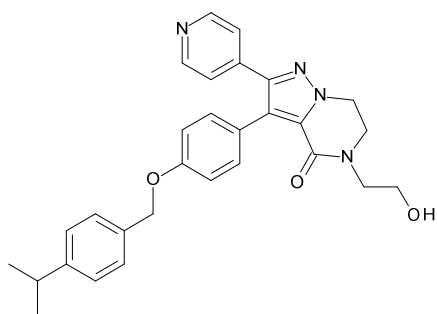


tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

15 y los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.



En una realización, el compuesto de fórmula (I) es



20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es

Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente quedan incluidas en el alcance de esta invención.

25 **Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)**

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de esta tal como se ha definido en la presente.

30 La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe más adelante y en los ejemplos específicos, y generalmente estos se preparan a partir de materiales de partida que están comercializados o se preparan mediante procesos sintéticos estándar utilizados comúnmente por los expertos en la

técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de ningún modo.

5 Como alternativa, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante protocolos de reacción análogos, tal como se describe en los esquemas generales a continuación, combinados con procesos sintéticos estándar utilizados comúnmente por los expertos en el campo de la química orgánica.

10 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desea que estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual.

15 El experto comprenderá que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de N₂ gaseoso, por ejemplo, cuando se utilice NaH en la reacción.

20 Será evidente para el experto que puede que sea necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento posterior de la reacción (esto se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tal como, por ejemplo, la desactivación, cromatografía en columna, extracción).

25 El experto comprenderá que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar el calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para reducir el tiempo de reacción global.

El experto comprenderá que los intermedios y compuestos finales que se muestran en los siguientes esquemas pueden funcionalizarse posteriormente de acuerdo con métodos muy conocidos por el experto en la técnica.

30 Todas las variables se definen tal como se ha mencionado anteriormente en la presente a menos que se indique lo contrario o que sea obvio a partir del contexto.

1) Esquema 1:

35 En general, los compuestos de fórmula (Ia1), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) (If) e (Ig) pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 1. En el esquema 1 se aplican las siguientes definiciones:

Y_x se define como O;

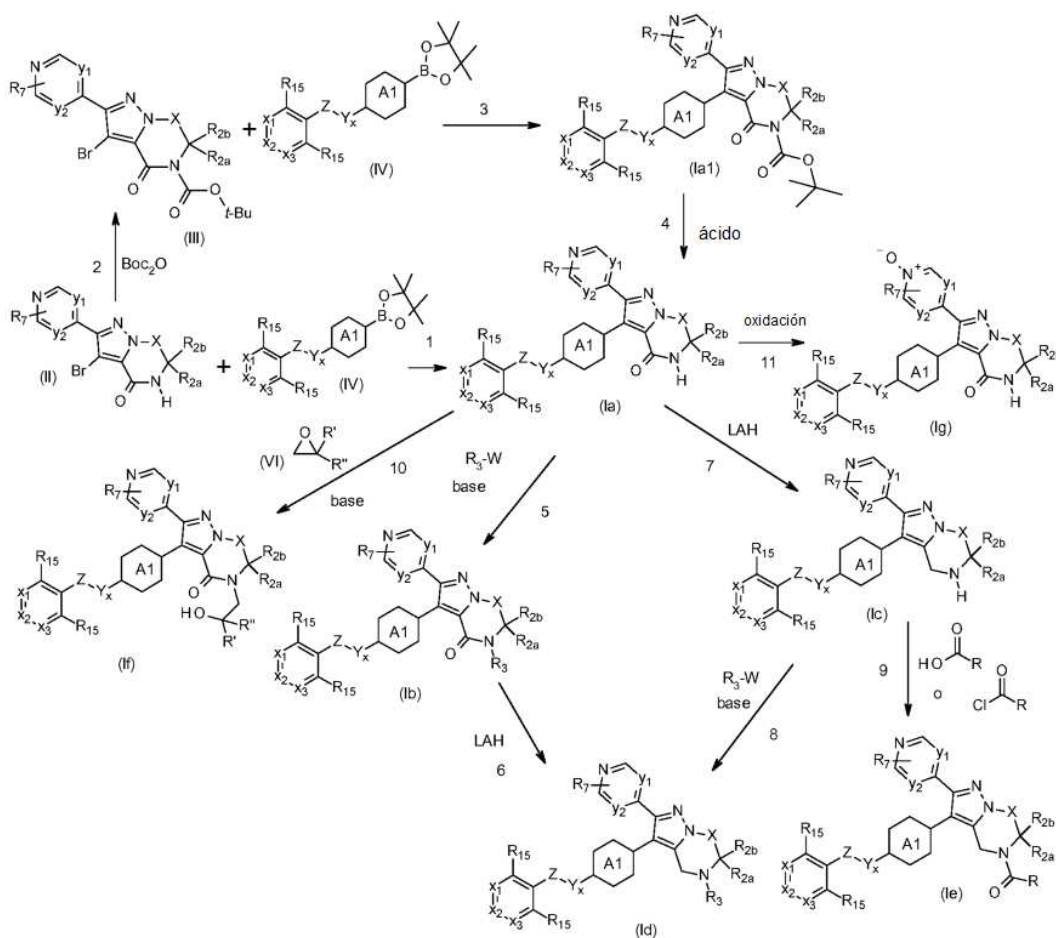
40 el anillo A1 es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada uno R₈ es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

45 o un sustituyente R₈ del anillo A1 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y_x-Z se toma junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante lo cual el anillo A1 junto con Y_x-Z forma un biciclo;

R, R' y R'' son grupos funcionales dentro de los límites del alcance;

50 y las otras variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.



- 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (PdCl_2dppf) o $[1,1'\text{-bis}(\text{difenilfosfino-kP})\text{ferroceno}]$ dicloropaladio (PdCl_2dppf), una base adecuada, tal como, por ejemplo, fosfato de potasio (K_3PO_4) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3), y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, dimetilformamida o dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia). Este tipo de reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, triciclohexilfosfina.
- 2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II) con anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo (Boc_2O) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, trietilamina (Et_3N), un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dando como resultado un intermedio de fórmula (III).
- 3: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $[1,1'\text{-bis}(\text{difenilfosfino-kP})\text{ferroceno}]$ dicloropaladio (PdCl_2dppf), una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K_3PO_4) y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia1).
- 4: puede desprotegerse un compuesto de fórmula (Ia1) en un compuesto de fórmula (Ia) con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo, metanol.
- 5: puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con un intermedio de fórmula $\text{R}_3\text{-W}$, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ib).
- 6: puede convertirse un compuesto de fórmula (Ib) en un compuesto de fórmula (Id) mediante reacción con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

7: puede convertirse un compuesto de fórmula (Ia) en un compuesto de fórmula (Ic) mediante reacción con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

5 8: puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (Ic) con un intermedio de fórmula R₃-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, Et₃N o K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, dando como resultado un compuesto de fórmula (Id).

10 9: puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (Ic) con un intermedio de fórmula R-COOH, en presencia de un agente de acoplamiento peptídico adecuado, tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o carbonildiimidazol (CDI), una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ie).

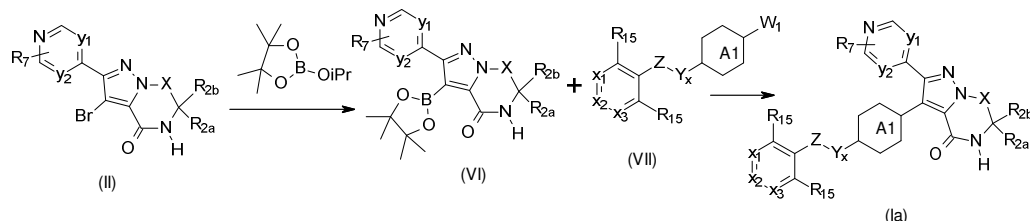
15 O, como alternativa, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (Ic) con un intermedio de fórmula R-CO-C1, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, DIPEA y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

20 10: puede prepararse un compuesto de fórmula (If) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) y un intermedio de fórmula (V) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

25 11: puede convertirse un compuesto de fórmula (Ia) en un compuesto de fórmula (Ig) en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico (mCpBA) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

2) Esquema 1a: segunda vía de compuestos finales (Ia)

30 Los compuestos de fórmula (Ia), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1a.



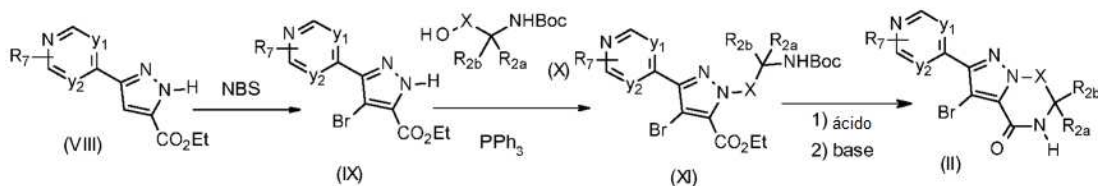
35 En el esquema 1a, puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II) con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano en presencia de cloruro de isopropilmagnesio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dando como resultado un intermedio de fórmula (VI).

40 Puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (VII), en donde W1 representa un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, bromo, en presencia de un pre-catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, (SP-4-4)-[2'(amino-κN)[1,1'-bifenil]-2-il-κC]cloro[diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina]-paladio (pre-catalizador de cloruro de X-Phos aminobifenil paladio; X-Phos Pd G2), una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, THF y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia).

45 3) Esquema 1b: intermedio (II)

Los intermedios de fórmula (II), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1b.

50

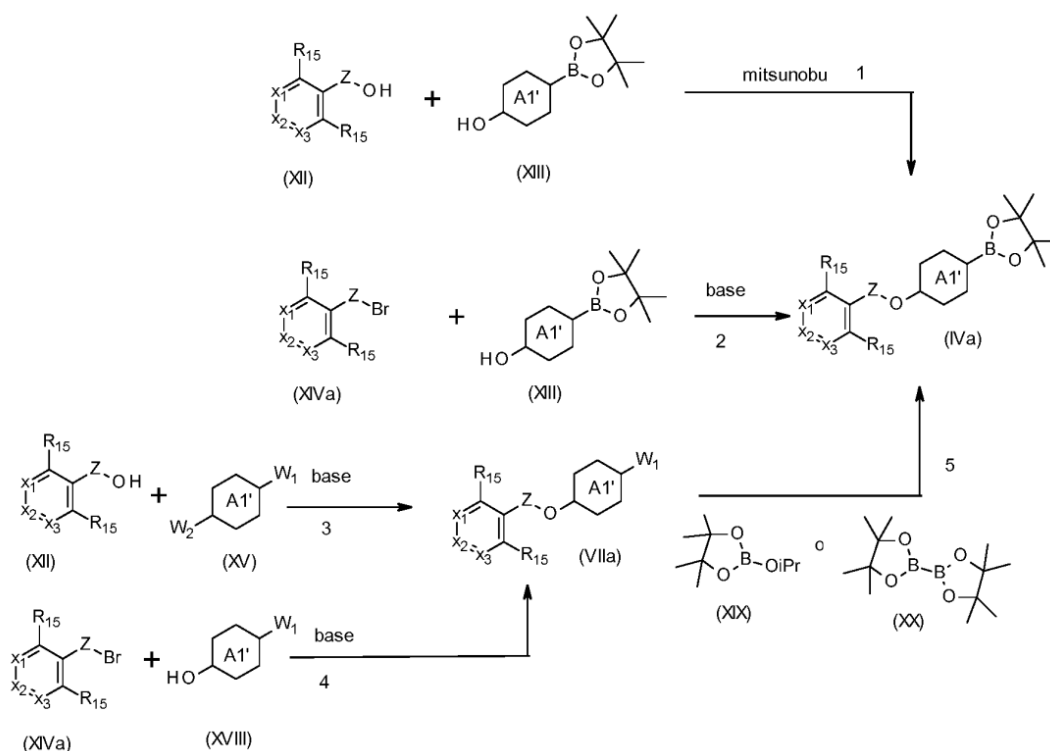


En el esquema 1b, puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIII) con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM o DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (IX) que puede hacerse reaccionar en una etapa posterior con un intermedio de fórmula (X) en presencia de trifetilfosfina (PPh₃), un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, di-*tert*-butilazodicarboxilato (DBAD) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XI).

Entonces puede desprotegerse un intermedio de fórmula (XI) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM. El intermedio resultante puede convertirse en un intermedio de fórmula (II) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio (Cs₂CO₃) o bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH o agua.

4) Esquema 1c: intermedio (IVa)

Los intermedios de fórmula (IV), en donde el anillo A1 está limitado a A1' (sin biciclos formados con Y_x-Z), en la presente denominados como intermedios de fórmula (IVa), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1c. El anillo A1' es fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo de 6 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (por lo tanto, no forma un anillo bicíclico con Y_x-Z) y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.



1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de fórmula (XIII) en presencia de trifetilfosfina (PPh₃), un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano (DCM) o THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (IV).

2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XIVa) con un intermedio de fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o Ag₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (IVa).

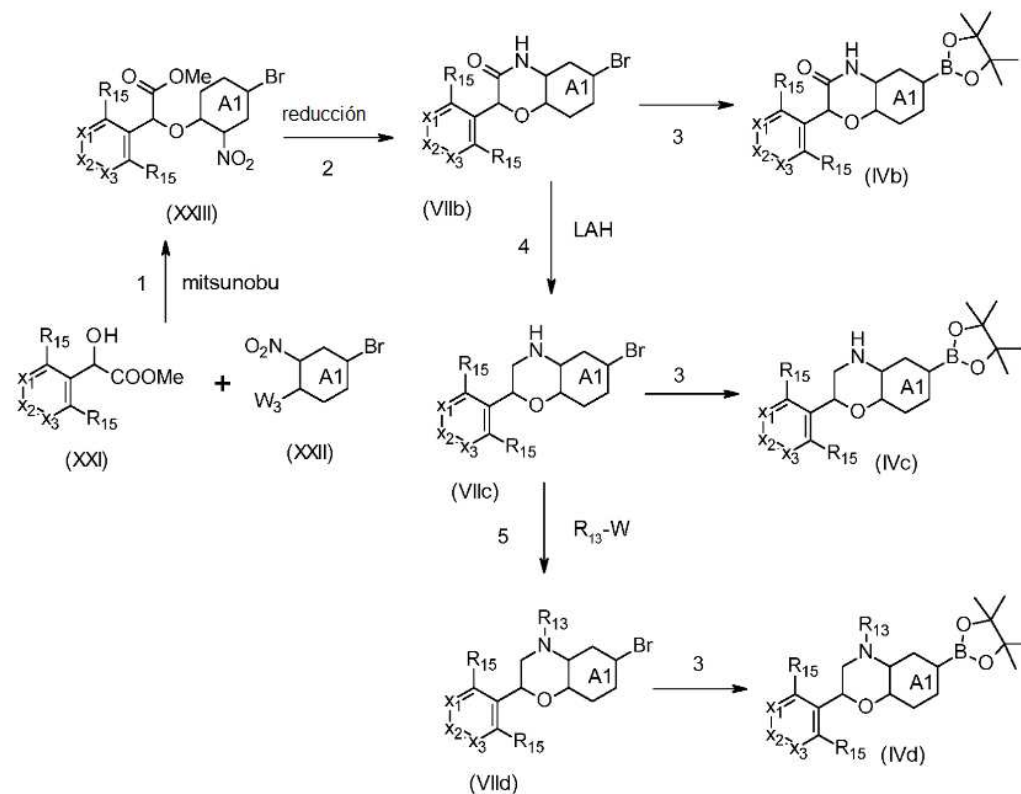
3: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de fórmula (XV), en donde W1 representa un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, yodo o bromo y en donde W2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro, fluoruro o bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIIa).

4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XIVa) con un intermedio de fórmula (XVIII), en donde W1 representa un halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, yodo o bromo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o Ag₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH₃CN o DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIIa).

5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIIa) con intermedios de fórmula (XIX) o (XX) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *n*BuLi o acetato de potasio (AcOK) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o dioxano, dando como resultado un intermedio de fórmula (IVa).

5) Esquema 1d: intermedios de fórmula (IV) (biciclos)

Los intermedios de fórmula (IV), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1 como se muestra en los intermedios de fórmula (IVb), (IVc) e (IVd), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1d-1. En el esquema 1d-1, todas las variables son como se han definido anteriormente:



25 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXI) con un intermedio de fórmula (XXII), en donde W₃ representa un hidroxilo, en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXIII).

También puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXI) con un intermedio de fórmula (XXII), en donde W₃ representa un bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXIII).

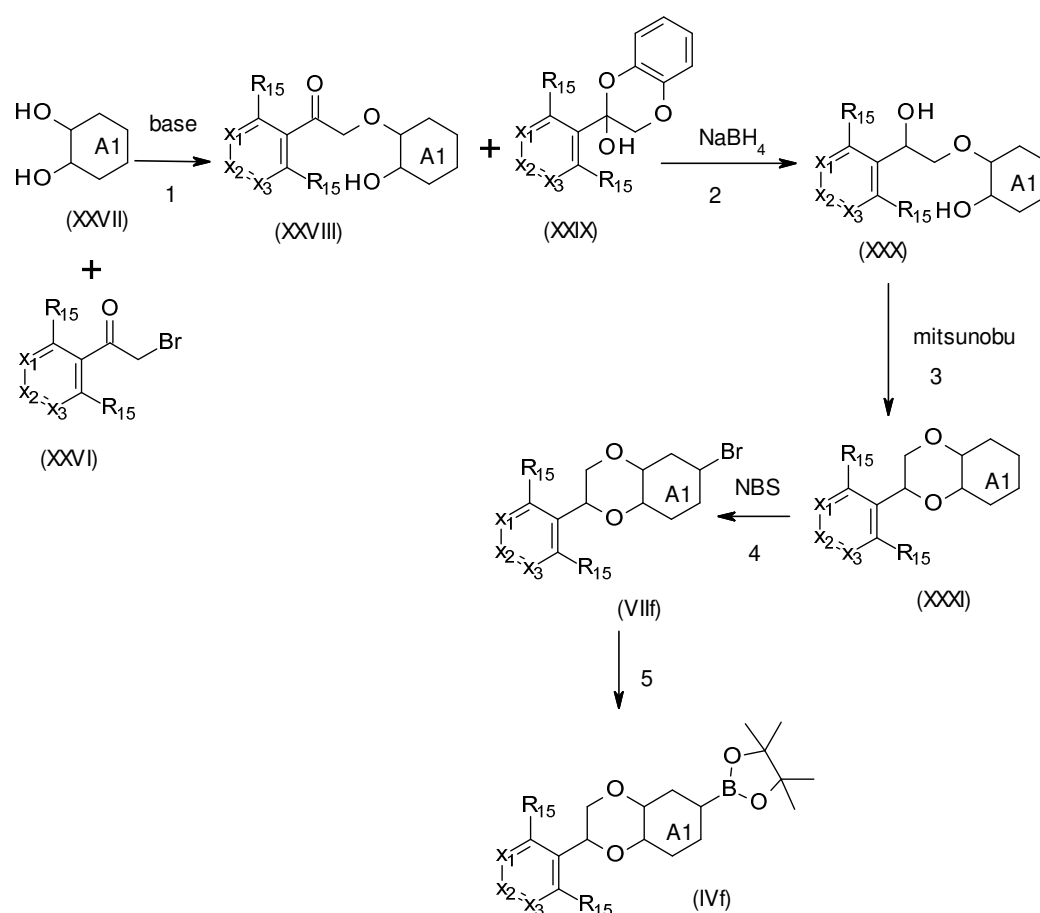
2: Puede convertirse un intermedio de fórmula (XXIII) en un intermedio de fórmula (VIIb) mediante reacción con Fe en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético (AcOH).

3: Puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIIb), (VIIc) o (VIId) con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de potasio (AcOK), un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl₂ (dppf) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano (DME) dando como resultado un intermedio de fórmula (IVb), (IVc) o (IVd), respectivamente.

5 4: puede reducirse un intermedio de fórmula (VIIb) en un intermedio de fórmula (VIIc) mediante reacción con LAH en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.

10 5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIIc) con un intermedio de fórmula R₁₃-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIId).

15 Los intermedios de fórmula (IV), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1 como se muestra en el intermedio (IVf), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1d-2. En el esquema 1d-2, todas las variables son como se han definido anteriormente:



20 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXVI) con un intermedio de fórmula (XXVII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Et₃N, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-propanol (iPrOH), dando como resultado una mezcla del intermedio de fórmula (XXVIII) y el intermedio de fórmula (XXIX).

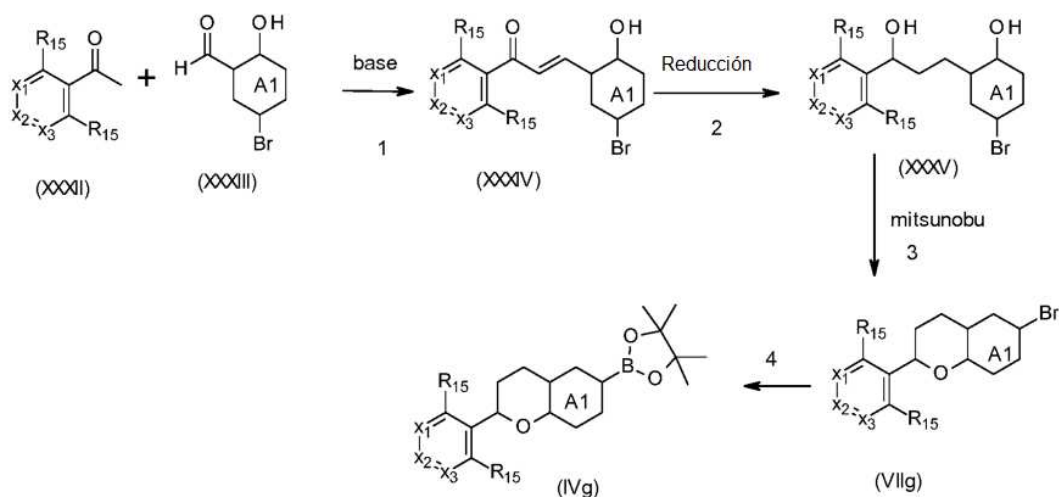
25 2: puede convertirse una mezcla del intermedio de fórmula (XXVIII) y un intermedio de fórmula (XXIX) en un intermedio de fórmula (XXX) mediante reacción con NaBH₄ en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, THF y MeOH.

30 3: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXX) en un intermedio de fórmula (XXXI) mediante reacción con PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM.

4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXI) con NBS en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, AcOH, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIIf).

5: Puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIIf) con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, AcOK, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl₂ (dppf) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DME, dando como resultado un intermedio de fórmula (IVf).

Los intermedios de fórmula (IV), en donde Y_x-Z forma un biciclo con el anillo A1, como se muestra en un intermedio de fórmula (IVg), pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1d-3. En el esquema 1d-3, todas las variables son como se han definido anteriormente:



15 1: un intermedio de fórmula (XXXII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXIII), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo KOH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado en un intermedio de fórmula (XXXIV).

20 2: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXIV) en un intermedio de fórmula (XXXV) mediante reacción con NaBH₄ en presencia de cloruro de indio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

3: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXV) en un intermedio de fórmula (VIIg) mediante reacción con PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM.

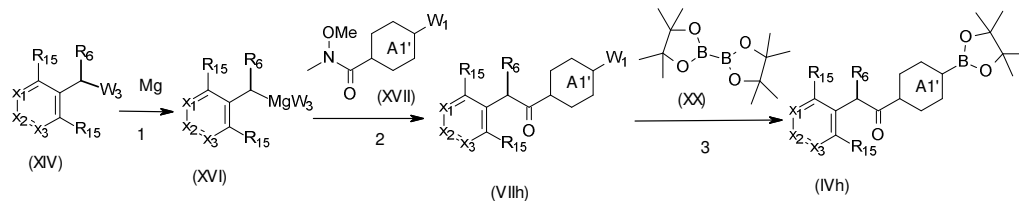
25 4: Puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIIg) con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, AcOK, un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl₂ (dppf) y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DME, dando como resultado un intermedio de fórmula (IVg).

30 6) Esquema 1e : intermedios de fórmula (IVh) (Y es carbonilo)

Mediante la preparación de derivados de los intermedios de fórmula (VI), en donde la definición general de Y es carbonilo y en donde Z es CHR₆, denominados en la presente como fórmula (IVh), pueden prepararse más compuestos de fórmula (I) usando protocolos de reacción análogos a los descritos anteriormente o a continuación y/o protocolos de reacción conocidos por el experto en la materia.

35 Dicho intermedio de fórmula (IVh) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1e, en donde el anillo A1' es fenilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente:

40



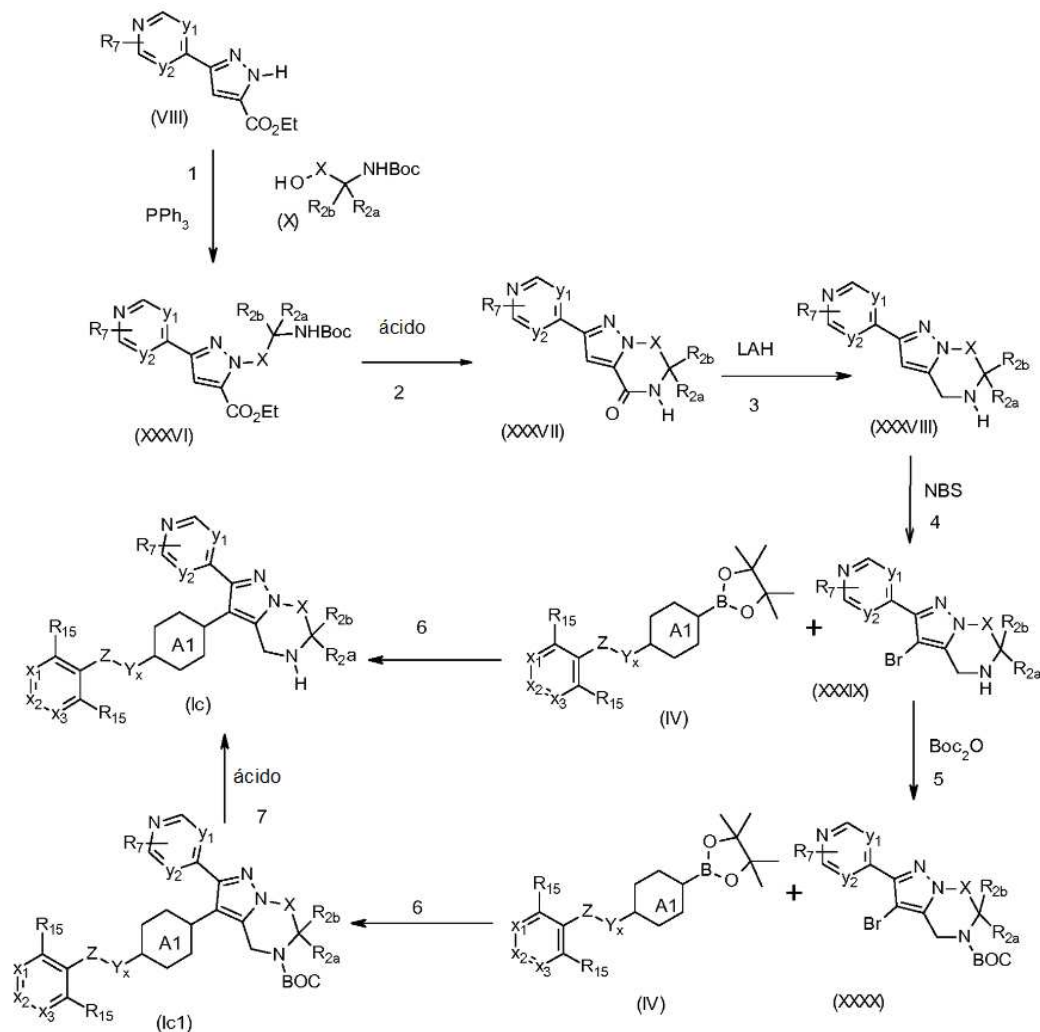
1: puede convertirse un intermedio de fórmula (XIV) en un intermedio de fórmula (XVI) mediante reacción con magnesio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o éter de dietilo (Et₂O). Este tipo de reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, 1,2-dibromoetano.

2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XVI) con un intermedio de fórmula (XVII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metiltetrahidrofurano (metil-THF) o THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (VIIh).

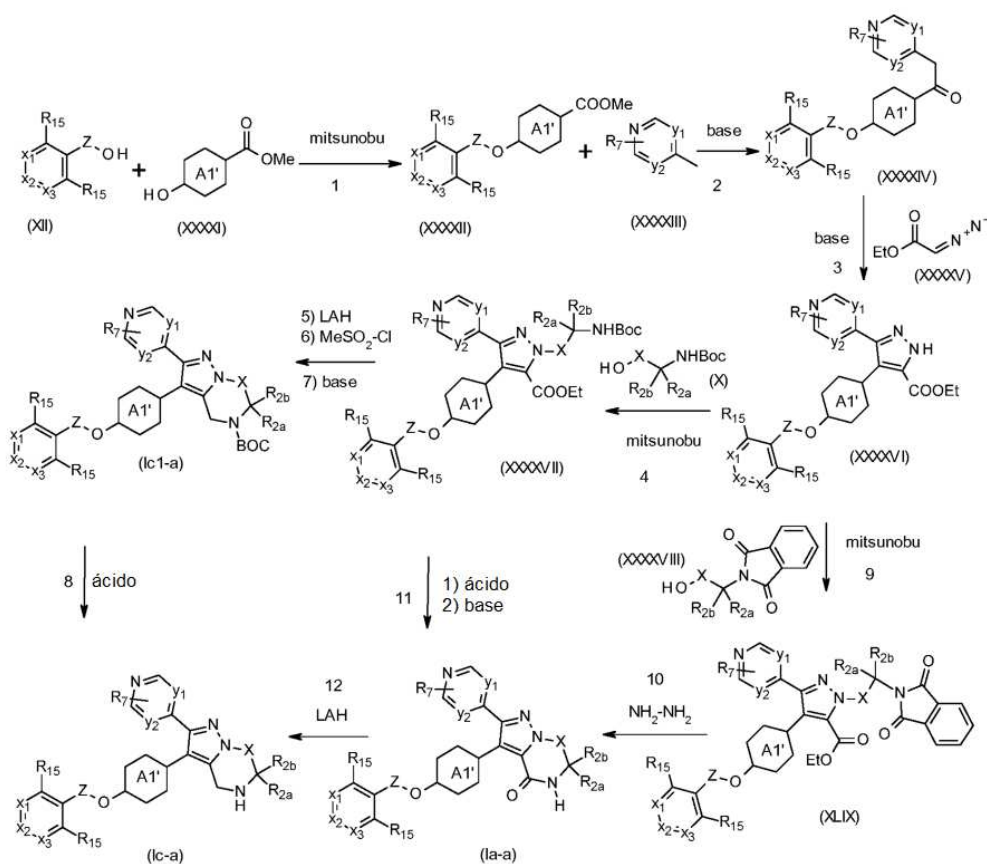
3: un intermedio de fórmula (VIIh) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XX), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo AcOK y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, que da como resultado en un intermedio de fórmula (IVh).

7) Esquema 2 : alternativa para un compuesto de fórmula (Ic)

Los compuestos de fórmula (Ic) e (Ic1), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2.



- 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (VIII) con un intermedio de fórmula (X) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXVI).
- 5 2: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXVI) o (II) en un intermedio de fórmula (XXXVII) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, TFA y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo DCM.
- 3: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXVII) en un intermedio de fórmula (XXXVIII) mediante reacción con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.
- 10 4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXVIII) con NBS en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, AcOH o AcOH y DCM, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXIX).
- 15 5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXIX) con Boc₂O en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Et₃N y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXX).
- 20 6: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (XXXVIII) o (XXXIX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino-kP)ferroceno]dicloropaladio (PdCl₂dppf), una base adecuada, tal como, por ejemplo, fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ic).
- 25 7: puede convertirse un compuesto de fórmula (Ic1) en un compuesto de fórmula (Ic) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH.
- 8) Esquema 3a: tercera vía de compuesto final
- 30 Los compuestos de fórmula (Ia) e (Ic), en donde el anillo A1 está limitado a A1' (sin biciclos), denominados en la presente compuestos de fórmula (Ia-a) e (Ic-a), también pueden prepararse mediante el protocolo de síntesis descrito en el esquema 3a, en donde el anillo A1' y todas las demás variables son como se han descrito anteriormente.



- 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con un intermedio de fórmula (XXXXI) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXII).
- 2: un intermedio de fórmula (XXXII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXIII), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo LiHMDS y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, que da como resultado un intermedio de fórmula (XXXIV).
- 3: un intermedio de fórmula (XXXIV) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXXV), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DBU y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₃CN, que da como resultado en un intermedio de fórmula (XXXVI).
- 4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXVI) con un intermedio de fórmula (X) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o DCE, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXVII).
- 5-6-7: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXVII) con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF. Puede hacerse reaccionar el intermedio resultante con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Et₃N y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM. Puede hacerse reaccionar el intermedio resultante con una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, dando como resultado un compuesto de fórmula (lc1-a).
- 8: puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (lc1-a) con un compuesto de fórmula (lc-a) en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH₃CN.
- 9: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXVI) con un intermedio de fórmula (XXXVIII) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (XLIX).

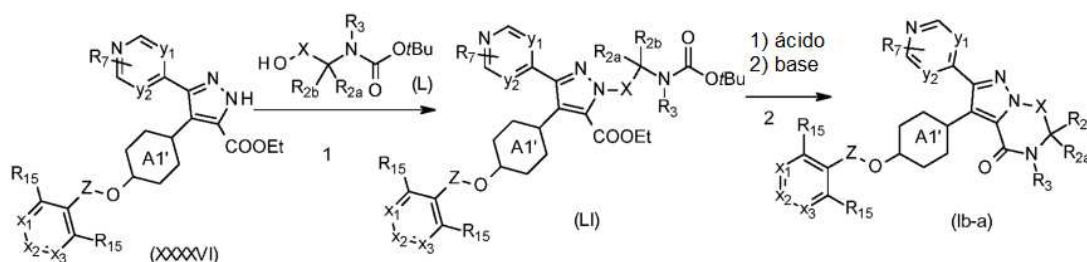
10: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (XLIX) en un compuesto de fórmula (Ia-a) con hidrato de hidrazina y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, EtOH.

5 11: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (XXXVII) con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o ACN. Puede convertirse el intermedio resultante en un compuesto de fórmula (Ia) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM o MeOH.

10 12: puede convertirse un compuesto de fórmula (Ia-a) en un compuesto de fórmula (Ic-a) mediante reacción con hidruro de litio y aluminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o DME.

9) Esquema 3b: método alternativo para compuesto final alquilado

15 Un compuesto de fórmula (Ib-a), en donde el anillo A1' es como se ha definido anteriormente (sin biciclos) y en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente, puede prepararse mediante el protocolo de síntesis descrito en el esquema 3b:

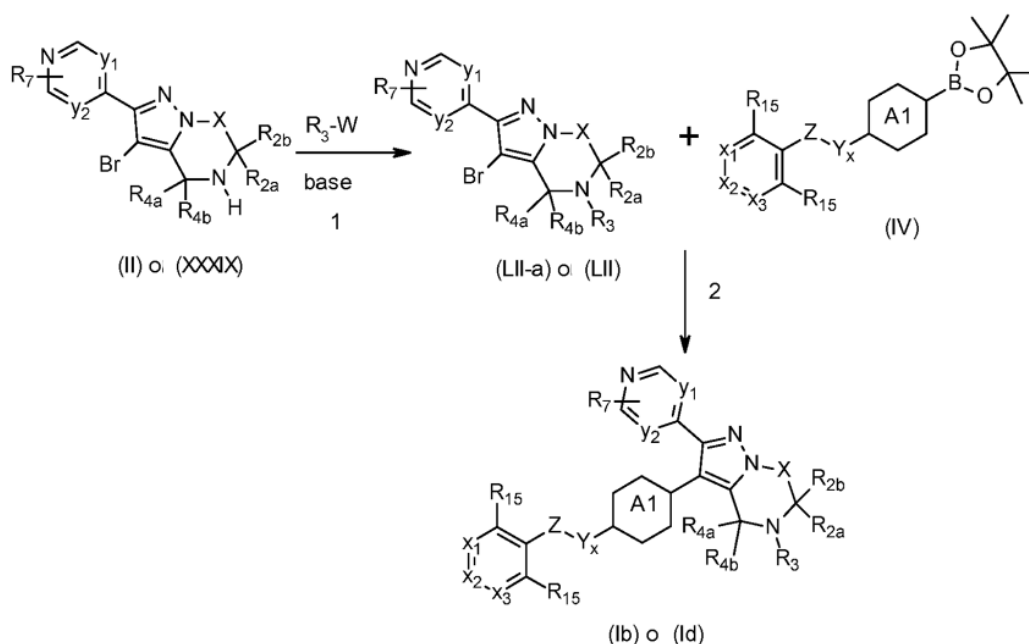


20 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (XXXXVI) con un intermedio de fórmula (L) (*t*Bu es *terc*-butilo), en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LI).

25 2: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (LI) con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o ACN. Puede convertirse el intermedio resultante en un compuesto de fórmula (Ib-a) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM o MeOH.

30 10) Esquema 4:

Los compuestos de fórmula (Ib), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, e (Id), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno, pueden prepararse también de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4.

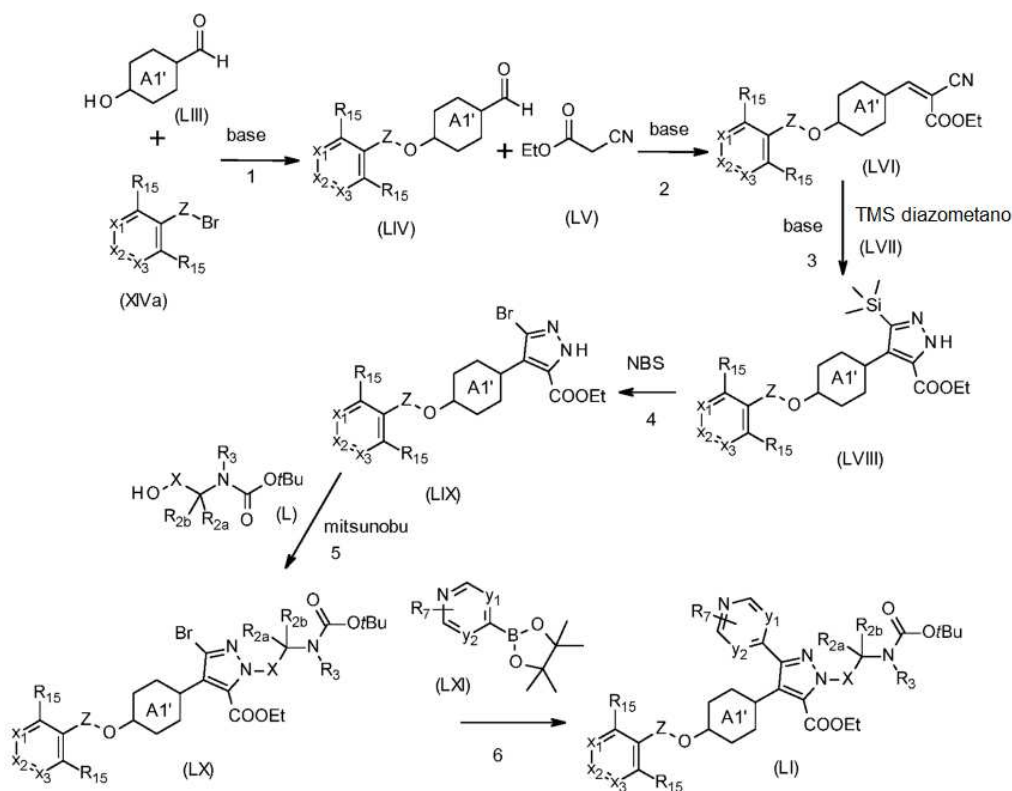


- 5 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, o (XXXIX), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno, con un intermedio de fórmula R₃-W, en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, yoduro, bromuro, cloruro o tosilato, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, Et₃N o K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, dando como resultado un intermedio de fórmula (LII-a), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, o (LII), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno.
- 10 2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LII-a) o (LII) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino-kP)ferroceno]dicloropaldio (PdCl₂dppf), una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ib), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, o (Id), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno.

15 11) Esquema 5 : síntesis alternativa del pirazol-éster

Los intermedios de fórmula (LI), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente (Et significa etil) también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5:

20



1: un intermedio de fórmula (XIVa) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LIII), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_3CN , que da como resultado en un intermedio de fórmula (LIV).

2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LIV) con un intermedio de fórmula (LV) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo EtOH, que da como resultado en un intermedio de fórmula (LVI).

3: puede convertirse un intermedio de fórmula (LVI) en un intermedio de fórmula (LVIII) mediante reacción con un intermedio de fórmula (LVII) (= trimetilsilildiazometano) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, $nBuLi$ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.

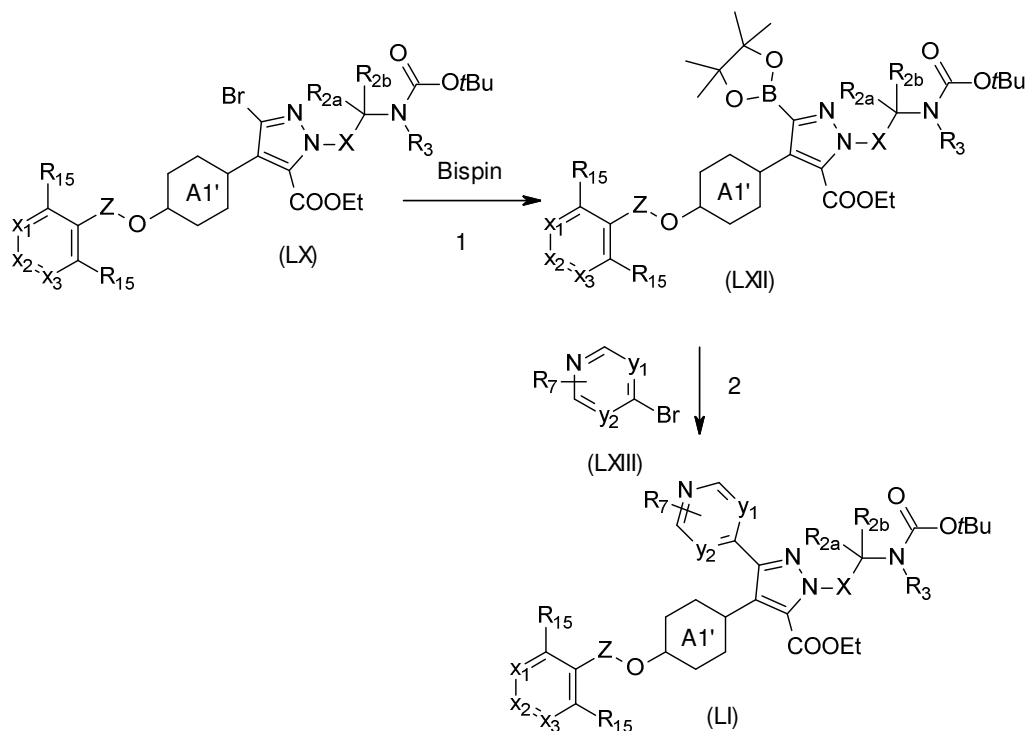
4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LVIII) con NBS en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN, dando como resultado un intermedio de fórmula (LIX).

5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LIX) con un intermedio de fórmula (L) en presencia de PPh_3 , un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LX).

6: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LX) con un intermedio de fórmula (LXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo PCy_3 , una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K_3PO_4) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (LI).

12) Esquema 5a: síntesis alternativa II del pirazol-éster

Los intermedios de fórmula (LI) también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5a:



1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LX) con bis(pinacolato)diboro (Bispin) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl₂(dppf), una base adecuada, tal como, por ejemplo, AcOK y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DME, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXI).

5

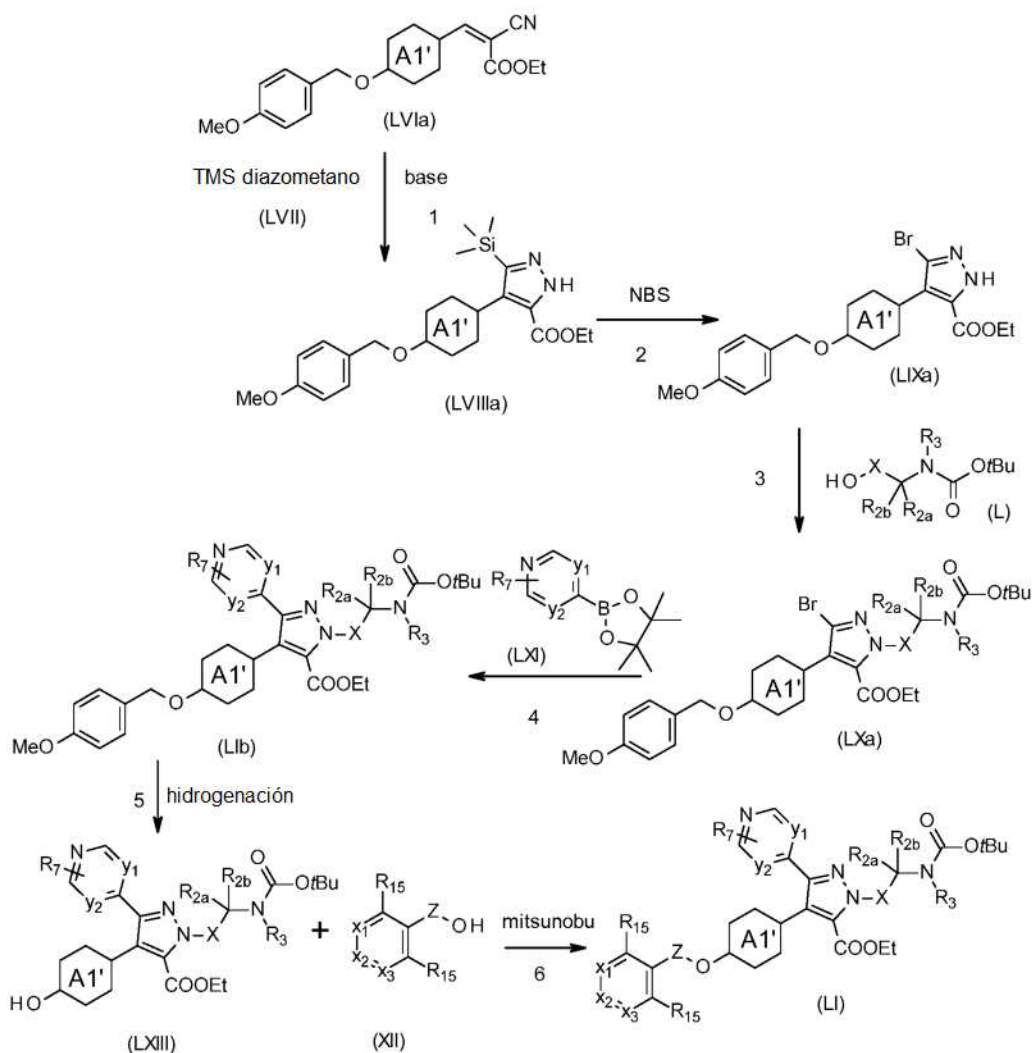
2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXI) con un intermedio de fórmula (LXIII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo triclohexilfosfina (PCy₃), una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (LI).

10

13) Esquema 5b: síntesis alternativa III del pirazol-éster

Los intermedios de fórmula (LI) también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5b.

15

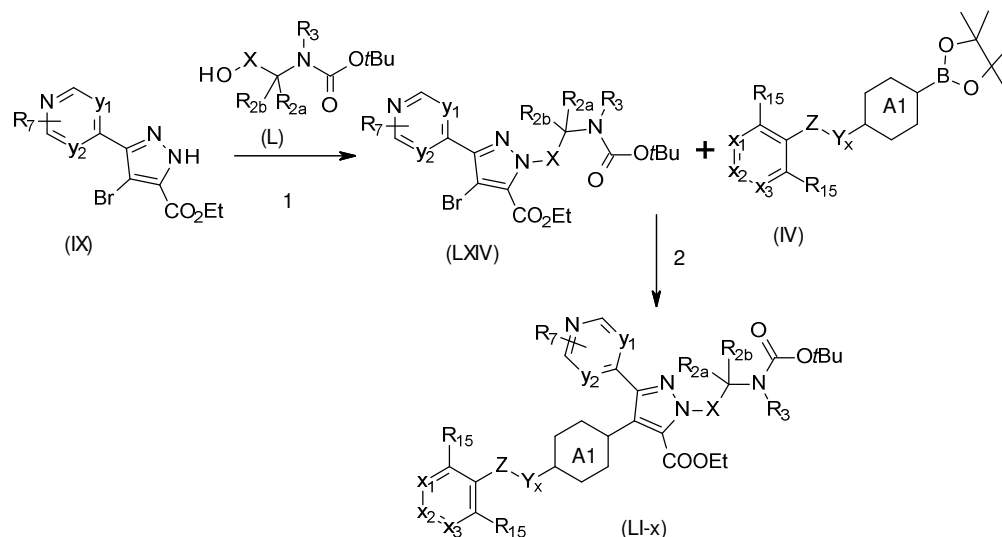


- 1: puede convertirse un intermedio de fórmula (LVla) en un intermedio de fórmula (LVIIIa) mediante reacción con un intermedio de fórmula (LVII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *n*BuLi y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF.
- 2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LVIIIa) con NBS en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN, dando como resultado un intermedio de fórmula (LIXa).
- 3: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LIXa) con un intermedio de fórmula (L) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXa).
- 4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXa) con un intermedio de fórmula (LXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo PCy₃, una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (Llb).
- 5: puede convertirse un intermedio de fórmula (Llb) en un compuesto de fórmula (LXIII) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd/C al 10% y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, EtOH.
- 6: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXIII) con un intermedio de fórmula (XII) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LI).

14) Esquema 5c: síntesis alternativa IV del pirazol-éster

Con el método de síntesis del esquema 5C, pueden prepararse intermedios de fórmula (LI-x), que también incluye la posibilidad de que el anillo A1 forme un anillo bicíclico con Z-Y_x. Todas las variables en el esquema 5c se definen como se han mencionado anteriormente.

5

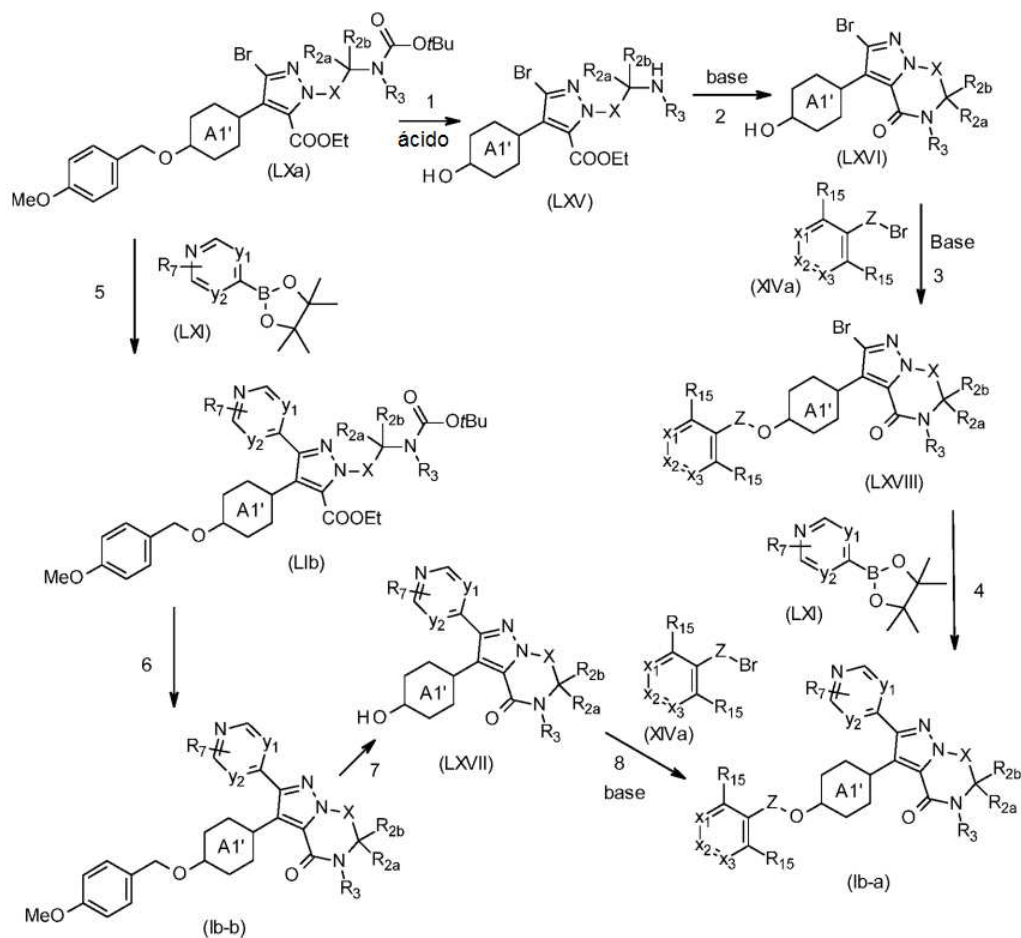


10 1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (IX) con un intermedio de fórmula (L) en presencia de PPh₃, un reactivo de Mitsunobu adecuado, tal como, por ejemplo, DBAD y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXIV).

15 2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (LXIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, PdCl₂dppf, una base adecuada, tal como, por ejemplo, fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (LI-x).

15) Esquema 6: Cuarta vía para el compuesto final

20 Los compuestos de fórmula (Ib-a) e (Ib-b), en donde todas las variables se definen como antes, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 6.



1: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXa) en un intermedio de fórmula (LXV) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano.

2: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXV) en un intermedio de fórmula (LXVI) mediante reacción con una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH.

3: un intermedio de fórmula (LXVI) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XIVa), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado en un intermedio de fórmula (LXVIII). Este tipo de reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, NaI.

4: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXVIII) con un intermedio de fórmula (LXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo PCy₃, una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (lb-a).

5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXa) con un intermedio de fórmula (LXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo PCy₃, una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un intermedio de fórmula (Llb).

6: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (Llb) con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o ACN. Puede convertirse el intermedio resultante en un compuesto de fórmula (lb-b) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o K₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM o MeOH.

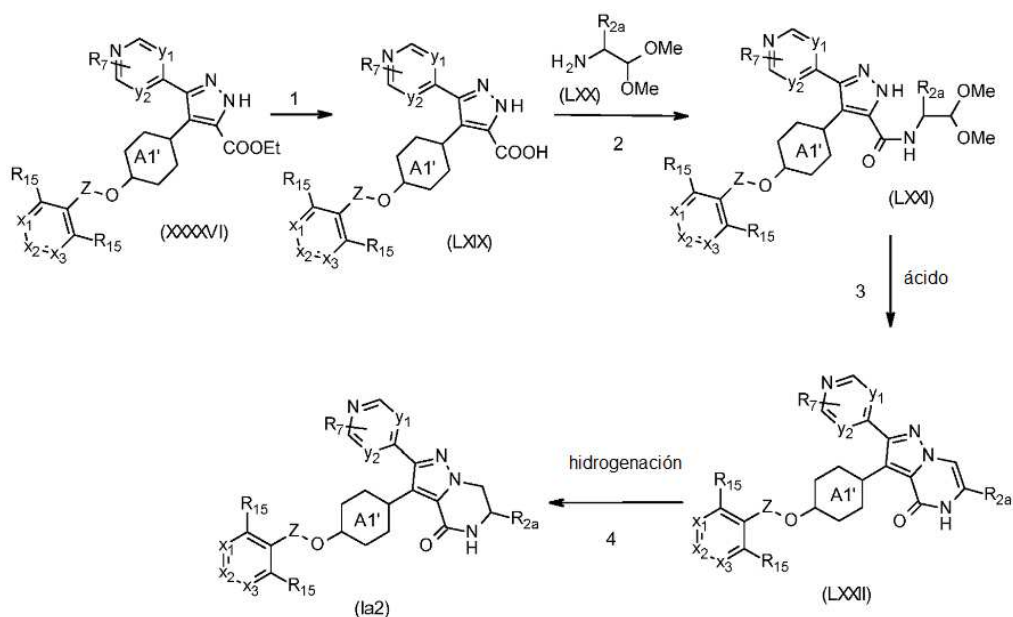
7: puede convertirse un compuesto de fórmula (lb-b) en un intermedio de fórmula (LXVII) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, TFA y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno.

8: un intermedio de fórmula (LXVII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XIVa), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado en un compuesto de fórmula (Ib-a).

5 16) Esquema 7: Quinta vía para el compuesto final

Un compuesto de fórmula (Ia), en donde el anillo A1 está limitado a A1' (sin biciclos), en donde R_{2b} es hidrógeno y X es CH_2 , denominado en la presente como un compuesto de fórmula (Ia2), también puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 7.

10



15

1: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXXVI) en un intermedio de fórmula (LXIX) mediante reacción con una base adecuada, tal como, por ejemplo, KOH y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, $EtOH$ y agua.

20

2: un intermedio de fórmula (LXIX) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LXX) en presencia de un agente de acoplamiento peptídico adecuado, tal como, por ejemplo, HATU, una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (LXXI).

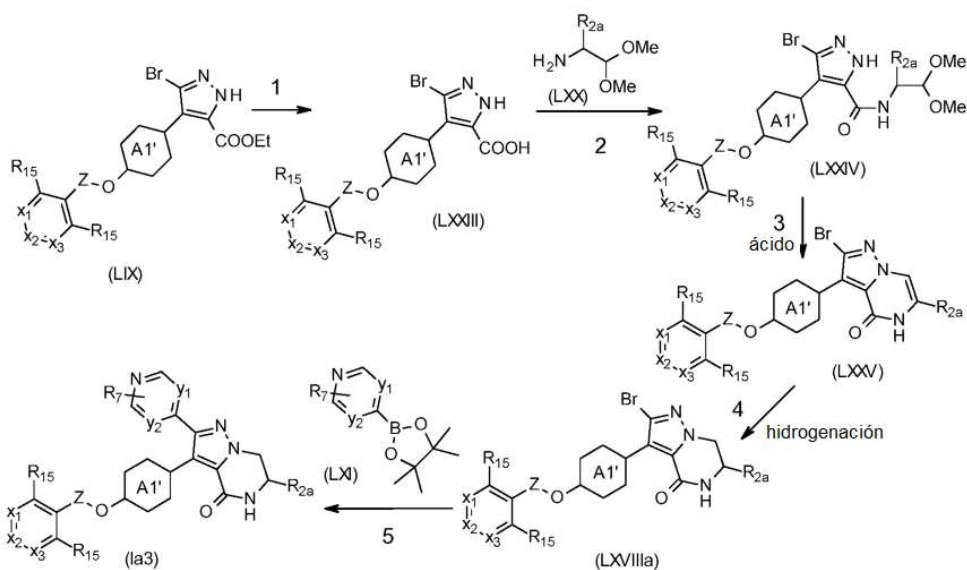
25

3: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXXI) en un intermedio de fórmula (LXXII) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, HCl o TFA y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona o DCM.

30

17) Esquema 8: Otra alternativa

Los compuestos de fórmula (Ia3), en donde todas las variables se definen como se han descrito anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 8.



1: puede convertirse un intermedio de fórmula (LIX) en un intermedio de fórmula (LXXIII) mediante reacción con una base adecuada, tal como, por ejemplo, KOH y un disolvente o mezcla de disolventes adecuada, tal como, por ejemplo, EtOH y agua.

2: un intermedio de fórmula (LXXIII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (LXX) en presencia de un agente de acoplamiento peptídico adecuado, tal como, por ejemplo, HATU, una base adecuada, tal como por ejemplo DIPEA, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado un intermedio de fórmula (LXXIV).

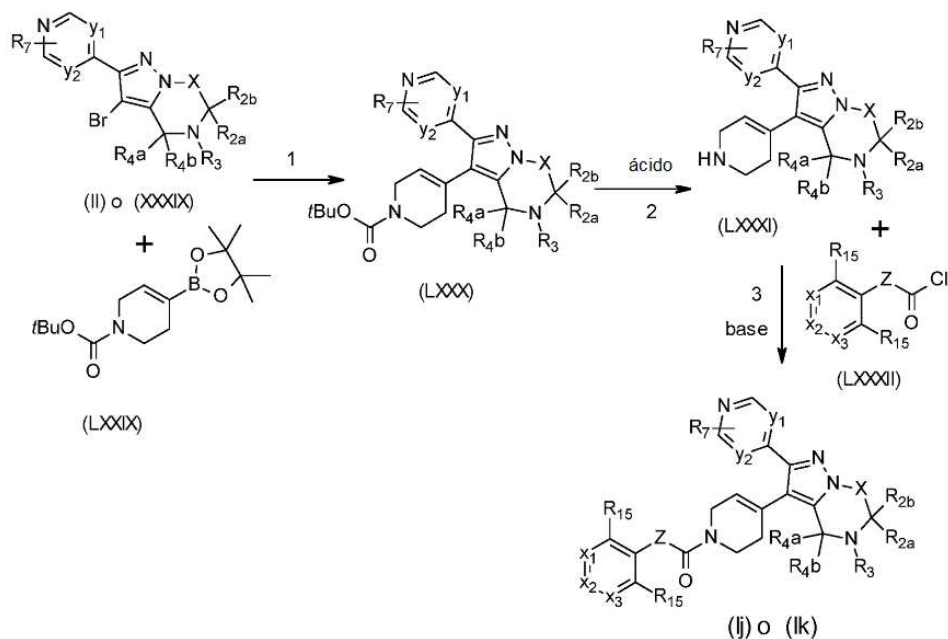
3: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXXIV) en un intermedio de fórmula (LXXV) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, HCl o TFA y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona o DCM.

4: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXXV) en un compuesto de fórmula (LXVIIIa) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, Pd/C al 10% o PtO₂ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, EtOH o MeOH.

5: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXVIII) con un intermedio de fórmula (LXI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado, tal como, por ejemplo PCy₃, una base adecuada, tal como fosfato de potasio (K₃PO₄) y un disolvente o mezcla de disolvente adecuada, tal como, por ejemplo, dioxano y agua, dando como resultado un compuesto de fórmula (Ia3).

18) Esquema 9: Síntesis de los compuestos finales cuando el anillo A está parcialmente saturado:

Un compuesto de fórmula (I), en donde Y es C=O y el anillo A está parcialmente saturado y en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente, denominado en la presente un compuesto de fórmula (I-j) o (I-k), puede prepararse de acuerdo al siguiente esquema de reacción 9:



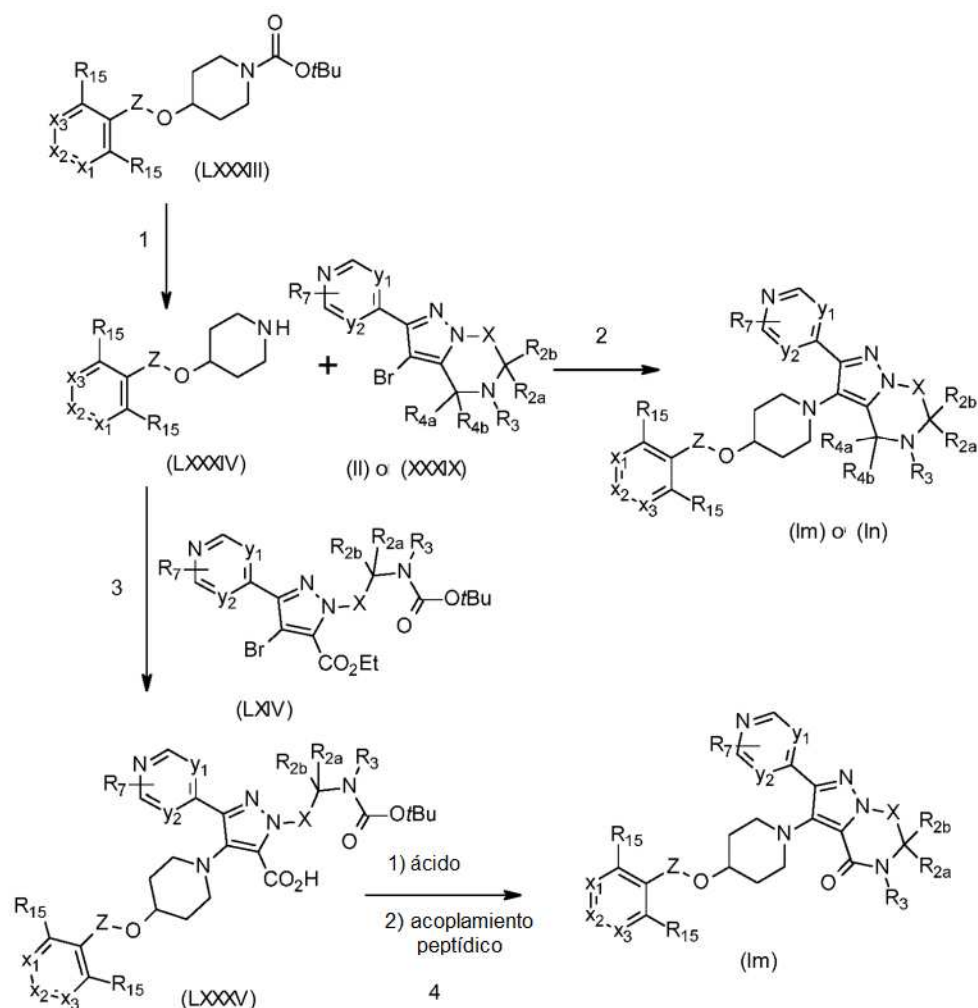
1: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II) o (XXXIX) con un intermedio de fórmula (LXXIX) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (PdCl₂dppf), una base adecuada, tal como Na₂CO₃ y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXXX).

2: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (LXXX) en un intermedio de fórmula (LXXXI) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN.

3: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXXXI) con un intermedio de fórmula (LXXXII) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Et₃N y un disolvente adecuado, tal como DCM, dando como resultado un compuesto de fórmula (lj), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, o un compuesto de fórmula (lk), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno.

19) Esquema 10: Síntesis de los compuestos finales cuando el anillo A está saturado:

Un compuesto de fórmula (I), en donde Y es O y el anillo A está saturado y en donde todas las demás variables son como se han definido anteriormente, denominado en la presente un compuesto de fórmula (Im) o (In), puede prepararse de acuerdo al siguiente esquema de reacción 10:



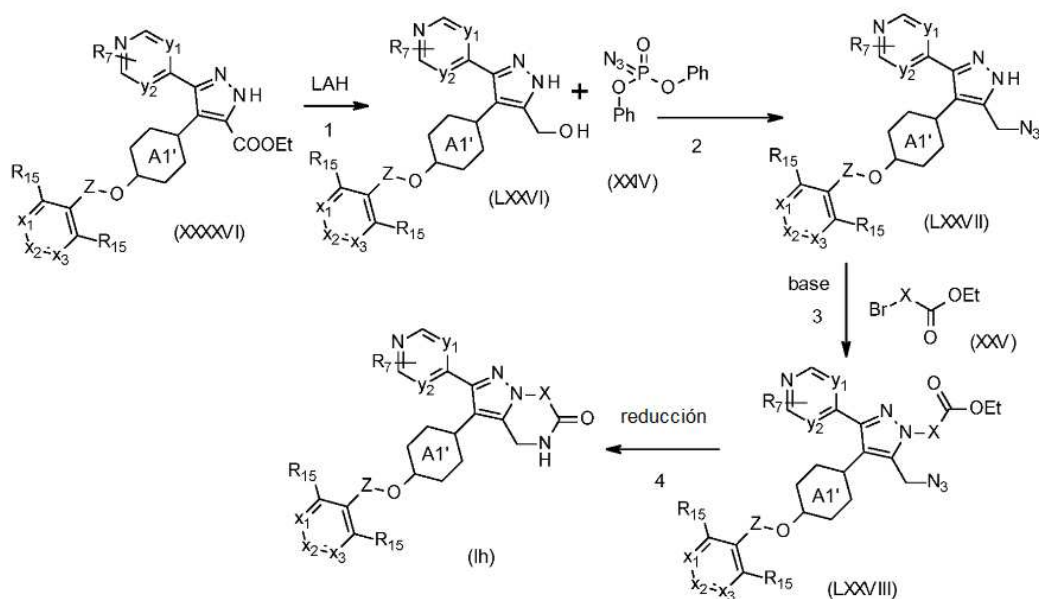
1: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (LXXXIII) en un intermedio de fórmula (LXXXIV) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN.

2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (II) o (XXXIX) con un intermedio de fórmula (LXXXIV) en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, (*SP*-4-4)-[2-[2-(amino-κ*N*)etil]fenil-κ*C*]cloro[diciclohexil][3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina-κ*P*]-paladio (BrettPhos Paladaciclo), una base adecuada, tal como NaOtBu y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, dando como resultado un compuesto de fórmula (Im), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, y un compuesto de fórmula (In), en donde R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno.

3: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXXXIV) con un intermedio de fórmula (LXIV) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 , catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, CuI y 2-acetilciclohexanona y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF, dando como resultado un intermedio de fórmula (LXXXV).

4: puede desprotegerse un intermedio de fórmula (LXXXV) mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, ACN. El intermedio resultante puede convertirse en un compuesto de fórmula (Im), en donde R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O, mediante reacción con reactivos de acoplamiento peptídico adecuados, tales como, por ejemplo 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl, una base adecuada, tal como por ejemplo Et_3N y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DCM.

Esquema 11: Puede prepararse un compuesto de fórmula (Ih), en donde todas las variables son como se han definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 11:



1: puede convertirse un intermedio de fórmula (XXXVI) en un intermedio de fórmula (LXXVI) mediante reacción con LAH en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF.

2: puede hacerse reaccionar un intermedio de fórmula (LXXVI) con un intermedio de fórmula (XXIV), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo DBU y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, que da como resultado en un intermedio de fórmula (LXXVII).

3: un intermedio de fórmula (LXXVII) puede hacerse reaccionar con un intermedio de fórmula (XXV), en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo DMF, que da como resultado en un intermedio de fórmula (LXXVIII).

4: puede convertirse un intermedio de fórmula (LXXVIII) en un compuesto de fórmula (Ih) mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, níquel Raney y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, EtOH.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, en caso necesario, purificar posteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, lavado y cromatografía. En particular, los isómeros pueden aislarse cromatográficamente mediante cromatografía de fluidos supercríticos usando estacionaria quiral basada en polisacáridos.

Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por tanto, las formas quiralmente puras de los intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) quiralmente puros. También son útiles las mezclas enantioméricas de los intermedios en la preparación de compuestos de Fórmula (I) con la configuración correspondiente.

Farmacología

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de cinasa de ROS1. En particular, los compuestos de la presente invención son inhibidores de Ros1 potentes y selectivos.

Como consecuencia de su actividad para inhibir a las ROS cinasas, los compuestos y composiciones de los mismos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de las neoplasias. Por lo tanto, se prevé que los compuestos o las composiciones de los mismos demostrarán ser útiles para tratar o prevenir, en particular para tratar, trastornos proliferativos, tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno de la proliferación, la apoptosis o la diferenciación.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero sin limitación, carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de

5 pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, cáncer de pulmón escamoso), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, gastrointestinal (por ejemplo, tumores estromales gastrointestinales), cuello de útero, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkitt; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; 10 mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; keratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

15 En particular, los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen cáncer de pulmón no microcítico (específicamente, adenocarcinoma), colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mielógena crónica.

20 En una realización, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en el tratamiento o prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer de pulmón no microcítico, del colangiocarcinoma y del glioblastoma multiforme.

25 En una realización, todos o algunos de los compuestos de la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en la reducción de tumores o en la prolongación de la supervivencia en pacientes con una mutación G2032R en el dominio de cinasa de Ros1.

30 En una realización, todos o algunos de los compuestos de la invención y composiciones de los mismos pueden ser útiles para su uso en la reducción de tumores o en la prolongación de la supervivencia en pacientes con una mutación L2026M en el dominio de cinasa de Ros1.

35 También pueden usarse los compuestos de la invención en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal, ya sean premalignas o estables, tales como las enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en la que se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar a, síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de los linfocitos citotóxicos naturales.

40 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de la presente invención para tratar una enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal es, en una realización, un cáncer.

45 Los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para tratar otras afecciones que son el resultado de trastornos de la proliferación, tales como la diabetes mellitus de tipo II o no insulino dependiente, enfermedades autoinmunitarias, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de la neurona motora, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades neurodegenerativas.

50 Asimismo, se sabe que ROS desempeña un papel en la apoptosis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y por lo tanto, los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmunitaria, reacciones de eccema por hipersensibilidad, asma, EPOC, rinitis y enfermedad de las vías respiratorias superiores; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor del cáncer.

65

Los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos también pueden tener utilidad en la contracepción masculina.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden tener aplicaciones terapéuticas para sensibilizar células tumorales para la radioterapia y quimioterapia.

Así pues, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o se pueden proporcionar combinados con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

10 El término "radiosensibilizador", tal como se utiliza en la presente, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con radiación ionizante.

15 El término "quimiosensibilizador", tal como se utiliza la presente, se define como una molécula, preferentemente una molécula con un peso molecular bajo, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que sean tratables con fármacos quimioterapéuticos.

20 En la bibliografía se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluidos: radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de tipo 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que mimetizan el oxígeno o, como alternativa, se comportan como agentes biorreductores en la hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas(p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan de manera preferente en el ADN de las células cancerosas y, de esta manera,
25 favorecen la rotura inducida por la radiación de las moléculas de ADN y/o evitan los mecanismos normales de reparación del ADN; y se han formulado hipótesis referentes a otros posibles mecanismos de acción diferentes para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

30 Muchos protocolos de tratamiento del cáncer en la actualidad emplean radiosensibilizadores junto con la radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, sin carácter limitante, los siguientes,: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

35 RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuricina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiiurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los distintos tipos de cáncer emplea la luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, sin carácter limitante: derivados de hematoporfirina, fotofrina, derivados de benzoporfirina, etioporfirina
40 de estaño, feorborda-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y sus análogos y derivados terapéuticamente eficaces.

45 Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes incluidos, sin carácter limitante: compuestos que favorecen la incorporación de los radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin una radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

50 Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes incluidos, sin carácter limitante: compuestos que favorecen la incorporación de los quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de compuestos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Se ha observado que los antagonistas del calcio, por ejemplo, verapamilo, son útiles combinados con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad
55 en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para favorecer la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles al fármaco.

60 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso en la inhibición de la actividad de cinasa de ROS, en particular, de ROS1.

Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", englobando este término también "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásicos".

5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

10 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.

15 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento de las enfermedades o afecciones mediadas por ROS, en particular, por ROS1.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

20 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y a N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de ROS, en particular, de ROS1.

25 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

30 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) y de N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en el presente documento.

35 Los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

40 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se proporciona un método para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

45 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración tópica o sistémica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

50 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que también se denomina principio activo en la presente, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará obviamente en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se esté tratando.

60 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

65 Los compuestos de la presente invención que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos

adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I), de un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse al paciente un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un agente terapéutico al paciente junto con una sola composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula o puede administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas.

5 Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

15 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición y no sea nocivo para los receptores de esta.

Para facilitar la administración, los compuestos de la presente pueden formularse en varias formas farmacéuticas a efectos de administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es conveniente que estas composiciones farmacéuticas se formen en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden formularse soluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en un aceite para una acción prolongada. Algunos aceites adecuados para estos fines son, por ejemplo, el aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol y ácidos grasos de cadena larga, y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares. También se incluyen preparados en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o puede que sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Las sales de adición de ácidos o bases de los compuestos de Fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua en comparación con la forma de ácido o base correspondiente, son más adecuadas para preparar las composiciones acuosas.

60 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a la facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de las formas farmacéuticas unitarias de este tipo son los comprimidos (que incluyen los comprimidos ranurados o

recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, suspensiones o soluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) y de los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Asimismo, los codisolventes, tales como los alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre un 0.05 y un 99% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, aún más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y entre un 1 y un 99.95% en peso, más preferentemente entre un 30 a un 99.9% en peso, aún más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para su uso como un medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o de enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) anticancerosos incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos taxánicos, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán·HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina·HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinado con mesna, pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente combinado con dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina·HCl, valrubicina;
- moléculas que actúan sobre el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;

ES 2 715 676 T3

- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- 5 - inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 10 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, metotrexato o arabinósido de citosina, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 15 - agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores multikinasa), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- 20 - inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, suberoilánida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;
- 25 - inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- 30 - Yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- 35 - inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- 40 - inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido arsénico;
- 45 - Asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- 50 - agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- 55 - mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- 60 - inhibidores de MEK, por ejemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (p. ej., darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentaniol; bisfosfonato; palifermin;
- 65

- un inhibidor del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa esteroide (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona;

- inhibidores de la glicólisis, tales como la 2-desoxiglucosa;

- inhibidores de mTOR tales como rapamicinas y rapálogos e inhibidores de la cinasa mTOR

- inhibidores de PI3K e inhibidores duales de mTOR/PI3K;

- inhibidores de la autofagia, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina;

- fármacos antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, enzalutamida o ARN-509;

- anticuerpos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a los tumores, por ejemplo, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4), y MPDL3280A (anti-PD-L1).

La presente invención se refiere también a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como un preparado combinado para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período, y en una cantidad y modo que sean suficientes para garantizar que se logre un efecto conveniente o sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vías de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos, y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación, y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m^2 , concretamente para el cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El compuesto taxánico se administra convenientemente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , concretamente para el paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra convenientemente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m^2 , concretamente para el irinotecán en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , concretamente para el etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12

mg/m², para la vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para la vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por periodo de tratamiento.

5 El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m², concretamente, para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m², para la gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por ciclo de tratamiento.

10 Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², concretamente para la ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para el clorambucil en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para la lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

15 El derivado de antraciclina antitumoral se administra convenientemente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², concretamente para la doxorrubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorrubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarrubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por periodo de tratamiento.

20 El agente antiestrogénico se administra convenientemente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra convenientemente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

30 Los anticuerpos se administran convenientemente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, o según se sepa en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra convenientemente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m² por ciclo de tratamiento.

35 Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el ciclo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

40 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En el caso en el que no se indique ninguna estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto quiere decir que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*.

45 Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC 1 STAR[®] System de Mettler Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto hasta 350 °C. Los puntos de fusión se dan por valores de pico.

Ejemplos

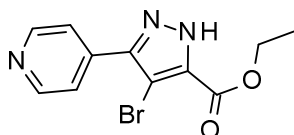
50 En lo sucesivo, el término "NaH" significa hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral); "DCM" significa diclorometano; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "Pd(tBu₃P)₂" significa bis[tris(1,1-dimetiletil)fosfina]-paladio; "cuant." significa cuantitativo; "Ac" significa acetilo; "MeI" significa yodometano; "sat." significa saturado; "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7; "LAH" significa hidruro de litio y aluminio; "NBS" significa *N*-bromosuccinimida; "sol." significa solución; "prep." significa preparativo; "MeMgCl" significa cloruro de metilmagnesio; "nBuLi" significa *n*-butillitio; "ac." significa acuoso; "Int." significa intermedio; "Co." significa compuesto; "t.a." significa temperatura ambiente; "m.r." significa mezcla de reacción; "KOAc" significa acetato de potasio; "AcONH₄" significa acetato de amonio; "BisPin" significa bis(pinacolato)diboro; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPE" significa diisopropil éter; "Boc" o "BOC" significa *tert*-butoxicarbonilo; "CDI" significa 1,1'-carbonyldiimidazol; "N-Boc sarcosina" significa *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-metil-Glicina; "Boc-glicinol" significa *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)etanolamina; "(BOC)₂O" significa dicarbonato de di-*tert*-butilo; "ACN" significa acetonitrilo; "EDCl" significa monoclorhidrato de *N*-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina; "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol; "TBDPS" significa *tert*-butildifenilsililo; "OTBDPS" significa *tert*-butildifenilsililoxi; "TBDMS" significa *tert*-butildimetilsililo; "TBDMSO" u "OTBDMS" significa *tert*-butildimetilsililoxi; "S-Phos" significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; "LiHMDS" significa hexametildisilazano de litio; "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina; "MeOH" significa metanol; "PCy₃" significa triciclohexilfosfina; "LC" significa cromatografía líquida; "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas; "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-

[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "p.f." significa punto de fusión; "N₂" significa nitrógeno; "DBAD" significa azodicarboxilato de di-terc-butilo; "RP" significa fase reversa; "min" significa minuto(s); "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "THF" significa tetrahidrofurano; "Celite[®]" significa tierra de diatomeas; "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "iPrOH" significa 2-propanol; "iPrNH₂" significa isopropilamina; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio; "p/v" significa peso/volumen; "PPh₃" significa trifenilfosfina; "PPh₃ sop." significa trifenilfosfina soportada (unida a polímero); "Et₂O" significa éter dietílico; "Pd/C" significa paladio sobre carbono; "Pt/C" significa platino sobre carbono; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio(II); "Et" significa etilo; "Me" significa metilo; "h" significa horas; "precatalizador" significa (*SP*-4-4)-[2'-(amino-κ*N*)[1,1'-bifenil]-2-il-κ*C*]cloro[diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina]-paladio (número de registro CAS [1310584-14-5]); y "PdCl₂(dppf)" significa [1,1'-bis(difenilfosfino-κ*P*)ferroceno]dicloropaladio.

En lo sucesivo, "Int. 1 o **1**" es 'ácido 3-(4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico, etil éster'; "Int. 6 o **6**" es '4-(1-metiletil)-bencenometanol'; "Int. 7 o **7**" es 'pinacoléster del ácido 4-hidroxibencenoborónico'; "Int. 8 u **8**" es '(1-(bromometil)-4-(1-metiletil)-benceno)'; "Int. 9 o **9**" es 'ácido 4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-benzoico, metil éster'; "Int. 13 o **13**" es '4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-benzaldehído'; "Int. 19 o **19**" es 'ácido 2-ciano-3-[4-(4-metoxifenil)-metoxi]fenil]-2-propenoico, etil éster'; "Int. 29 o **29**" es '6-ciclopropil-3-piridinmetanol'; "Int. 31 o **31**" es '4-ciclopropil-bencenometanol'; "Int. 33 o **33**" es 'ácido 4-hidroxi-benzoico, metil éster'; "Int. 39 o **39**" es 'pinacoléster del ácido 4-hidroxi-2-fluorofenilborónico'.

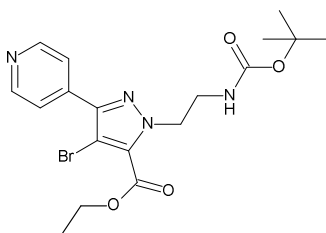
Preparación de los Intermedios y los Compuestos finales

Ejemplo A1: Preparación de Co. 1 (1^a estrategia)



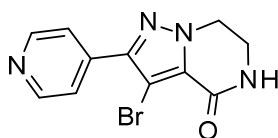
a- Síntesis de Int. 2:

Una sol. de **1** ácido (3-(4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico, etil éster) (34.7g; 160mmol) en DCM (464ml) se trató con NBS (31.3g; 176mmol) y se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla en bruto se concentró al vacío y después se recogió en Et₂O (200ml) y se filtró sobre una frita de vidrio. El sólido se lavó con Et₂O (100ml) y dos veces con MeOH y Et₂O (10ml/40ml). El sólido se recogió y secó al vacío para dar 43.57g del Int. **2** (92%).



b- Síntesis de Int. 3:

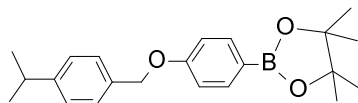
A una mezcla de **2** (Int. 2) (25 g, 84.4 mmol), *N*-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (20.4 g, 126 mmol) y PPh₃ sop. (39.6 g, 127 mmol) en THF seco (700 ml) se le añadió DBAD (29.2 g, 126.6 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a t.a. después se filtró a través de una frita de vidrio. El filtrado se evaporó al vacío para dar 79.8 g de un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 35-40μm; 330g; fase móvil de 100% DCM a 97% DCM, 3% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 33.2 g de Int. **3** (90%).



c- Síntesis de Int. 4:

Se añadió TFA (49.5 ml, 646 mmol) a una sol. de **3** (35.5 g, 80.8 mmol) en DCM (320 ml) y la m.r. se agitó a t.a. durante 17 h. La m.r. se inactivó con una sol. sat. de NaHCO₃ (2000 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se filtró sobre una frita de vidrio y se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 23 g de un residuo en forma de un sólido de color blanco. El residuo se puso en suspensión en MeOH (150 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (5.27 g, 16.2 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 17 h. La mezcla en bruto se filtró a través de una frita de vidrio. El precipitado de color

blanco se lavó con agua (2x 50ml), con MeOH (2x 10ml) y con Et₂O (4x 50ml). El precipitado de color blanco se recogió y secó al vacío para dar 17.8 g de Int. **4** en forma de un sólido de color blanco (75%).

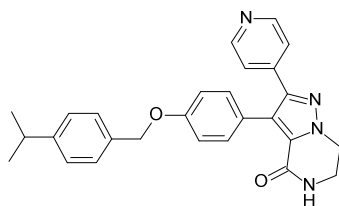


d- Síntesis de Int. 5:

5 A una suspensión de **7** (pinacoléster del ácido 4-hidroxi-bencenoborónico) (5.00 g, 22.7 mmol), **6** (4-(1-metiletil)-bencenometanol) (5.12 g, 34.1 mmol), PPh₃ sop. (8.94 g, 34.1 mmol) en DCM seco (150 ml) se le añadió DBAD (7.85 g, 34.1 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. Después se filtró la m.r. a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo (27g) en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm, 150g, fase móvil: 90% heptano, 10% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 8.00 g de **5** en forma de una goma de color blanco (cuant.).

Método alternativo para la síntesis de Int. 5:

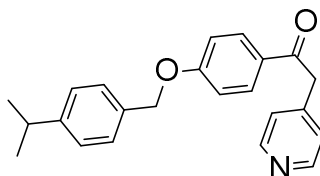
15 Una sol. de **7** (7.00 g, 31.8 mmol) en ACN (75 ml) se trató con K₂CO₃ (5.28 g, 38.2 mmol) y **8** (1-(bromometil)-4-(1-metiletil)-benceno) (6.03 ml, 35.0 mmol) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante toda la noche. Después, se filtró la m.r. sobre un lecho de Celite® y se lavó con DCM. Los disolventes se evaporaron hasta un volumen de 100 ml y se añadieron Et₂O y heptano. Los disolventes se evaporaron al vacío para dar 12.36 g de un residuo en forma de un sólido de color amarillo. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular 50 µm, 220 g Grace, gradiente de fase móvil de heptano al 100% a heptano al 80%, EtOAc al 20%). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 9.88 g del Int. **5** en forma de un sólido pegajoso de color blanco (88%).



e- Síntesis de Co. 1:

25 Una mezcla de **4** (9.5 g, 32.4 mmol), **5** (22.8 g, 64.7 mmol), K₃PO₄ (27.5 g, 0.13 mol) en 1,4-dioxano (165 ml) y H₂O (60 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (1.8 g, 6.5 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.73 g, 3.2 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 18 h a 80°C. El material en bruto se vertió en agua y se añadió EtOAc. Esta mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho de Celite® se lavó dos veces con una sol. caliente de DCM+MeOH y el filtrado se evaporó a sequedad, después se diluyó en DCM (500 ml) y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 400 g, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 6.4 g de un primer residuo y 2.25 g de un segundo residuo. El primer residuo se lavó con MeOH, se filtró y se secó para dar 6.07 g de **Co. 1** (43%). p.f.: 264°C (DSC). El segundo residuo se lavó con MeOH, se filtró y se secó para dar 2.02 g de **Co. 1** (95% puro) (14%).

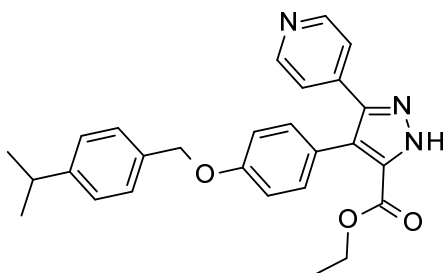
Ejemplo A2: Preparación de Co. 1 (2ª estrategia)



a- Síntesis de Int. 10:

40 En un matraz seco bajo atmósfera de N₂, una sol. de **9** ácido (4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-benzoico, metil éster) (45 g, 0.158 mol) y 4-picolina (16.9 ml, 0.174 mol) en THF (350 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (316.5 ml, 0.317 mol) (adición lenta). La m.r. se agitó a t.a. durante 20 h y se inactivó con una sol. ac. sat. de NH₄Cl. Se añadió EtOAc y se filtró la fracción insoluble, se lavó con H₂O después Et₂O y se secó para dar 33.7 g de un primer lote de **10** (62%). Se extrajo la capa orgánica y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O y H₂O, se filtró y se secó para dar 17.22 g de un 2º lote de Int. **10** (31%). La capa orgánica se extrajo y se evaporó para dar 5.8 g de un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 35-40µm, 80g, gradiente de fase

móvil de 100% DCM a 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 1.14 g del tercer lote de Int. **10** (2%) (rendimiento global 95%)



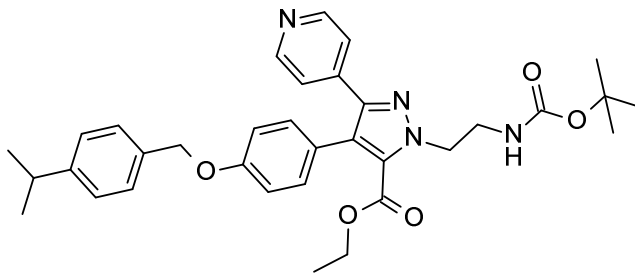
b- Síntesis de Int. 11:

5

Se dividieron las cantidades en cuatro partes de **10**.

A una suspensión de **10** (93 g, 0.269 mol) en ACN (837 ml) se le añadió DBU (68.5 ml, 0.458 mol) y etildiazoacetato (45.3 ml, 0.431 mol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se vertió en una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se filtró la mezcla ac., el filtro se lavó con EtOAc y se secó el residuo del filtro para dar 66.44 g del primer lote de Int. **11** (56%). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 75g de un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 35-40µm, 2x330g, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 28.95 g del segundo lote de Int. **11** (24%). Rendimiento global: 80%.

15



c- Síntesis de Int. 12:

Se añadió DBAD (31.9 g, 0.139 mol) en porciones a una sol. de **11** (51 g, 0.116 mol), Boc-glicinol (27.9 g, 0.173 mol), PPh₃ (36.4 g, 0.139 mol) en THF (960 ml) a t.a. bajo corriente de N₂. La mezcla se agitó durante 2h a t.a., se vertió en H₂O y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 154 g de un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 35-40µm, 330g, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 97% DCM, 3% CH₃OH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 126.1 g de un residuo. El residuo se purificó mediante SFC aquiral sobre (2-etilpiridina 6µm 150x21.2m, fase móvil 90% CO₂, 10% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 59.6 g de Int. **12** (88%).

25

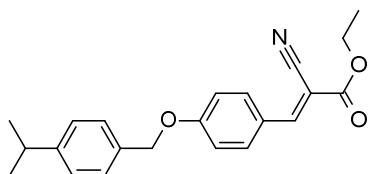
d- Síntesis de Co. 1:

Una solución de **12** (54.6 g, 0.093 mol) y HCl 3N (155 ml, 0.465 mol) en ACN (1600 ml) se agitó a 80°C durante 2h. Se evaporó el disolvente, se añadió una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se agitó la mezcla a t.a. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se agitó durante 3 días con Cs₂CO₃ (61 g, 0.187 mol) en MeOH (2700 ml) a t.a. Se filtró la mezcla, el filtro se lavó con MeOH y el residuo del filtro se secó para dar 37.4 g de Co. 1 (88%).

35

Ejemplo A3: Preparación de Co. 1 (3ª estrategia)

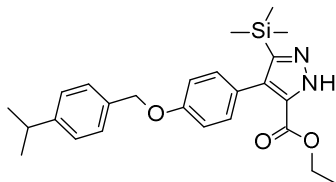
a- Síntesis de Int. 14:



a-

A una sol. de etilcianoacetato (2.6 ml, 24 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió **13** (4-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-benzaldehído) (5.9 g, 23mmol) y piperidina (46.0 μ l; 0.46 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2h después se dejó enfriar hasta t.a. durante toda la noche. Se filtró el precipitado sobre una frita de vidrio y se secó al vacío para dar 6.8 g de Int. **14** en forma de agujas de color blanco (84%).

5



b- Síntesis de Int. 15:

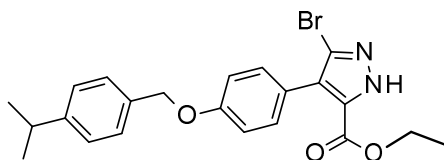
A una sol. de trimetilsilildiazometano (40 ml, 80 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C en atmósfera de N_2 se le añadió *n*BuLi (50 ml, 80mmol) gota a gota. La sol. se agitó durante 30 min a

10

-78°C y se añadió una sol. de **14** (18.6 g, 53.33 mmol) en THF seco (100 ml) gota a gota a

-78°C . La sol. se agitó durante 1h a -78°C después a t.a. durante 16h. Se añadió EtOAc y se lavó la capa orgánica dos veces con una sol. ac. sat. de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante filtración sobre sílice con una mezcla de 97% DCM 3% MeOH para dar 16.6 g de Int. **15** en forma de un residuo de color pardo (71%).

15

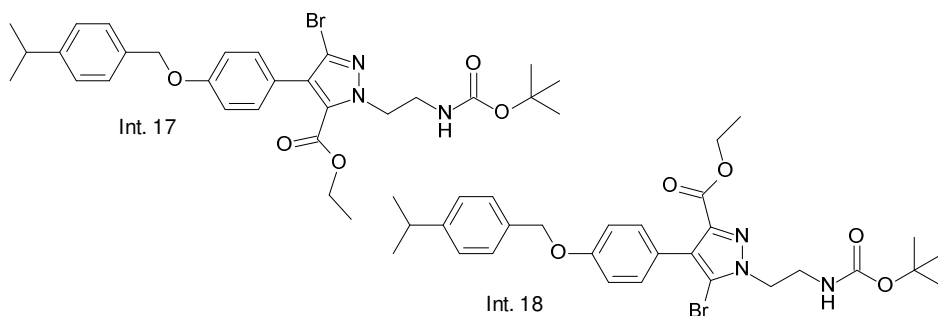


c- Síntesis de Int. 16:

A una sol. de **15** (3.8 g, 8.7 mmol) en ACN (80 ml) se le añadió NBS (1.63 g, 9.1 mmol) en ACN (40 ml) y se agitó la mezcla de color pardo pálido a t.a. durante 18h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadieron EtOAc y una sol. ac. sat. de K_2CO_3 al residuo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 4.04 g de un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 80g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 80% heptano, 20% EtOAc a 70% heptanos, 30% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.5 g de Int. **16** en forma de una espuma de color beis (65%).

25

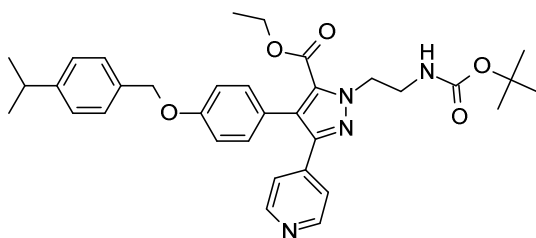
d- Síntesis de Int. 17 e Int. 18



30

A una mezcla de **16** (1.4 g, 3.2 mmol), Boc-glicinol (0.76 g, 4.7 mmol) y PPh_3 sop. (1.5 g, 4.7 mmol) en THF seco (51 ml) se le añadió DBAD (1.1 g, 4.7 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite®, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 30 μm ; 80g; fase móvil 70% heptano, 30% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 2.35 g de Int. **17** (usado tal cual en la etapa siguiente) y 0.24 g de Int. **18**.

35



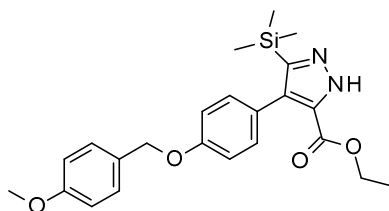
e- **Síntesis de Int. 12:**

En un tubo schlenk, una mezcla de **17** (0.3 g, 0.51 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (314 mg, 1.5 mmol), K_3PO_4 (0.43 g, 2.0 mmol) en 1,4-dioxano (1.4 ml) y H_2O (0.5 ml) se desgasificó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (30 mg, 0.11 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0.054 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante toda la noche a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua (50ml) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. Este residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular 15-40 μm , 24g Interchim, gradiente de fase móvil de 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH_4OH a 96% DCM, 4% MeOH, 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 0.166 g de Int. **12** en forma de un aceite incoloro (56%).

f- **Síntesis de Co. 1:**

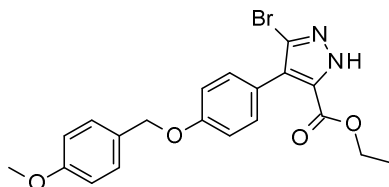
Una mezcla de **12** (166 mg, 0.28 mmol) y una sol. ac. de HCl 3N (0.47 ml, 1.4 mmol) en ACN (5 ml) se calentó a $80^\circ C$ durante 2h. Se evaporó el disolvente y se añadió una sol. ac. de K_2CO_3 10% (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se filtró el sólido de color blanco formado y se secó para dar 27 mg del primer lote de Co. 1 (22%). Se concentró el filtrado y el residuo se lavó con agua. El sólido en suspensión de color blanco se filtró y se secó para dar 74 mg de un 2º lote de Co. 1 en forma de un polvo de color beis (59%).

Ejemplo A4: Preparación de Co. 1 (4ª estrategia)



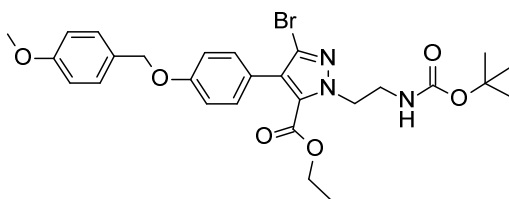
a- **Síntesis de Int. 20:**

A una sol. de Trimetilsilildiazometano (17.1ml, 34.2 mmol) en THF seco (40 ml) a $-78^\circ C$ en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota $nBuLi$ (21.4 ml, 34.2 mmol). La sol. se agitó durante 30 min a $-78^\circ C$ y se añadió una suspensión de **19** ácido (2-ciano-3-[4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]-2-propenoico, etil éster) (7.7g, 22.8 mmol) en THF seco (60 ml) gota a gota a $-78^\circ C$. La sol. se agitó durante 1h a $-78^\circ C$ después a t.a. durante 16h. Se añadió EtOAc y se lavó la capa orgánica dos veces con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. El residuo se trituroó en Et_2O y se filtró sobre una frita de vidrio para dar 4.59 g de Int. **20** en forma de un sólido de color pardo pálido (47%).



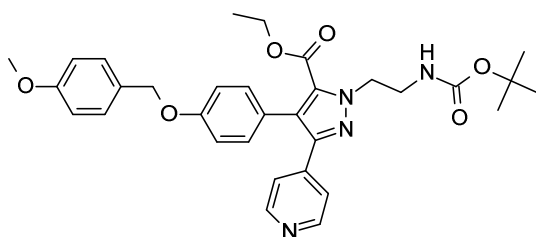
b- **Síntesis de Int. 21:**

A una suspensión de **20** (9.2 g, 21.67 mmol) en ACN (190 ml) se le añadió NBS (3.86 g, 21.67 mmol) en ACN (95 ml) y se agitó la mezcla de color pardo pálido a t.a. durante 18h. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$ al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó 2x con una sol. ac. de K_2CO_3 10%, se secó ($MgSO_4$), se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 9.07 g de Int. **21** en forma de un sólido de color pardo (97%).



c- **Síntesis de Int. 22:**

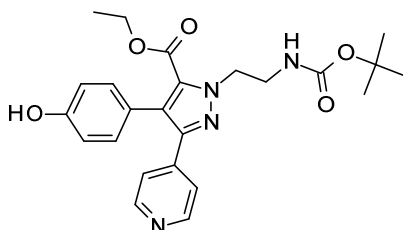
5 A una suspensión de **21** (2.0 g, 4.6 mmol), Boc-glicinol (1.1 ml, 7.0 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (2.2 g, 7.0 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió DBAD (1.6 g, 7.0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La sol. se filtró a través de un lecho de Celite®, el polímero se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular, 30µm, 80g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 75% heptano, 25% EtOAc a 70% heptano, 30% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 2.58 g de Int. **22** en forma de un sólido de color amarillo usado sin purificación adicional para la etapa siguiente.



10 d- **Síntesis de Int. 23:**

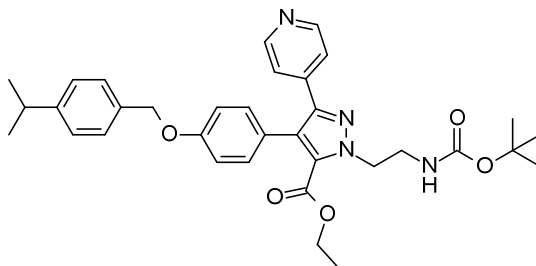
15 Una mezcla de **22** (2.5 g, 4.4 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.7 g, 13 mmol), K₃PO₄ (3.7 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y agua destilada (4.) se desgasificó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (256 mg, 0.91 mmol) y Pd(OAc)₂ (103 mg, 0.46 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de Celite® y se evaporó al vacío. Este residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 30µm, 80g, fase móvil de 40% heptano, 60% EtOAc a 20% heptano, 80% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.49 g de Int. **23** en forma de un polvo de color beis (60%).

20



e- **Síntesis de Int. 24:**

25 Se añadió Pd/C (10%) (520 mg, 0.49 mmol) a una sol. desgasificada con N₂ de **23** (1.4 g, 2.4 mmol) en EtOH (28 ml). La mezcla se hidrogenó bajo 4 bares de presión de H₂ durante toda la noche a t.a. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite® que se lavó con EtOAc, MeOH y DCM. Se concentraron los filtrados combinados. El residuo (863 mg) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH regular ; 30µm, 40g, gradiente de fase móvil de 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH₄OH a 96% DCM, 4% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 160 mg de Int. **24** en forma de un aceite incoloro (14%).

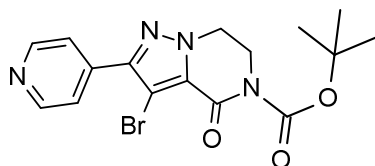


30 f- **Síntesis de Int. 12:**

A una mezcla de **24** (158 mg, 0.35 mmol), **6** (79 mg, 0.53 mmol) y PPh₃ (164 mg, 0.53 mmol) en THF seco (11 ml) se le añadió DBAD (121 mg, 0.53 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite®, se lavó con DCM y se concentró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40µm, 12g, gradiente de fase móvil de 98% DCM, 2% MeOH, NH₄OH al 0.1% a 94% DCM, 6% MeOH, NH₄OH al 0.1%) para dar 140 mg del Int. **12** (69%).

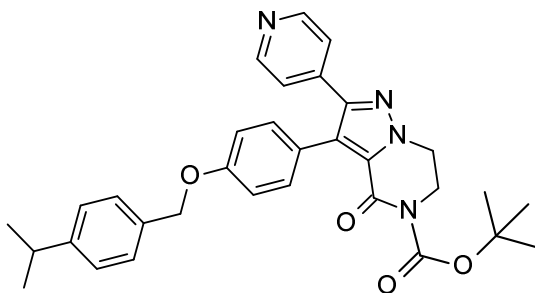
Finalmente, se hizo reaccionar el Int. 12 con Co. 1 mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo A2.d o A3.e.

10 Ejemplo A5: Preparación de Co. 70 y Co. 1 (5ª estrategia)



a- Síntesis de Int. 25:

15 A una suspensión de **4** (7.5 g, 34.1 mmol), DMAP (0.83 g, 6.8 mmol), Et₃N (14.3 ml, 102 mmol) en THF (170 ml), se le añadió (Boc)₂O en porciones a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadieron H₂O y DCM. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40µm, 120g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 12.4 g de Int. **25** (92%).



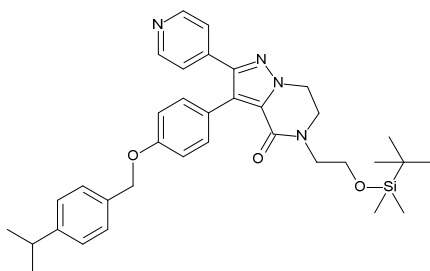
20 b- Síntesis de Co. 70:

25 Una mezcla de **25** (29.4 g, 74.8 mmol), **5** (34.2 g, 97.2 mmol), K₃PO₄ (63.5 g, 300 mmol) en 1,4-dioxano (380 ml) y H₂O (120 ml) se purgó con N₂ durante 10min. Después se añadió PdCl₂(dppf) (6.1 g, 7.5 mmol) y se purgó con N₂ durante 10min. La reacción se calentó a 72°C durante 3h. La mezcla se vertió en una sol. ac. de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 220g 35-40µm GraceResolv™ + 300g 30µm Interchim, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar dos fracciones: 28 g de Co.70 impuro y 20.6 g del Co. 70. La fracción impura (28g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 220g + 330g 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 11.14 g de Co. 70. Rendimiento global: 31.7g de Co. 70 (79%).

c- Síntesis de Co. 1:

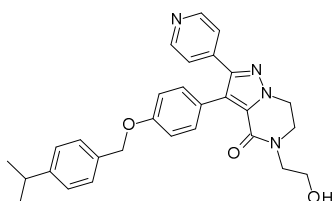
35 Una sol. de **Co. 70** (34.6 g, 64.2 mmol) y HCl 3N (215 ml) en ACN (1700 ml) se calentó a 80°C durante 1h. Se añadió hielo y se basificó la mezcla con K₂CO₃ y se agitó durante 10min. La mezcla se retiró por filtración, se lavó con H₂O después ACN y se secó para dar 24.55 g de Co. 1 (87%). p.f.: 262°C (DSC).

40 Ejemplo A6: Preparación de Co. 2 (1ª estrategia)



a- **Síntesis de Int. 27:**

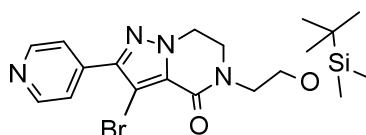
Se añadió lentamente NaH (60%) (1.64 g, 41 mmol) a una suspensión de Co. 1 (12g , 27.4 mmol) en DMF (180 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Después se añadió (2-bromometoxi)-terc-butildimetilsilano (7ml, 32.8 mmol) y se agitó la m.r. durante 15h. La reacción se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (gel de sílice irregular 35-40µm, 330g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 15.52 g de Int. **27** (95%).



b- **Síntesis de Co. 2:**

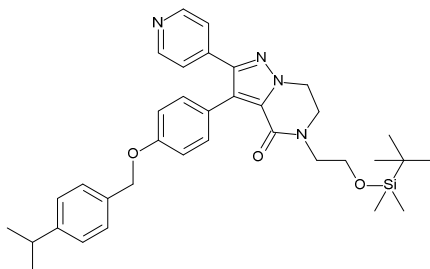
Se añadió TBAF (1M en THF) (30.6 ml, 30.6 mmol) gota a gota a una sol. de **27** (15.2 g, 25.5 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (gel de sílice irregular SiOH 35-40µm, 330g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 11.9 g de Co. 2 (97%).

Ejemplo A7: Preparación de Co. 2 (2ª estrategia)



a- **Síntesis de Int. 28:**

Se añadió NaH (60%) (4.9 g, 123 mmol) a una suspensión de **4** (30 g, 102 mmol) en DMSO (450 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió (2-Bromometoxi)-terc-butildimetilsilano (26.35 ml, 123mmol) y se agitó durante 24h. La mezcla se vertió en una sol. ac. sat. de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (gel de sílice irregular 35-40µm, 330g GraceResolv™, gradiente de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 37.3 g del Int. **28** (81%).

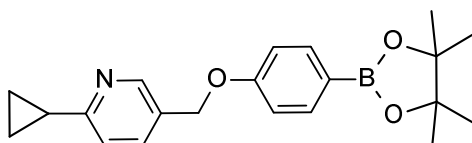


b- **Síntesis de Int. 27:**

28 (26 g, 57.6 mmol), **5** (26.4 g, 74.9 mmol) y K_3PO_4 (47 g, 230 mmol) en 1,4-dioxano (270 ml) y H_2O (91 ml) en un reactor cerrado herméticamente se purgaron con N_2 durante 10min. Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (4.7 g, 5.8 mmol) y se purgó con N_2 durante 10min. La mezcla se calentó a $82^\circ C$ durante 20h. Se vertió la m.r. en una sol. ac. sat. de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40 μm , 330g GraceResolvTM, gradiente de 100% DCM a 97% DCM, 3% MeOH, NH_4OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 32 g de Int. **27** (97%).

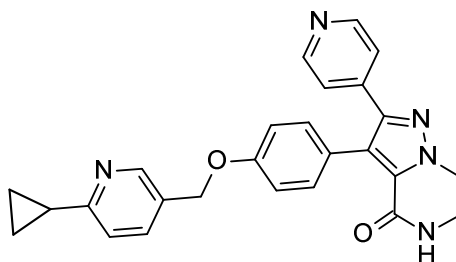
c- **Síntesis de Co. 2:** mismo procedimiento que para A6b

Ejemplo A8: Preparación de Co. 3



a- **Síntesis de Int. 30:**

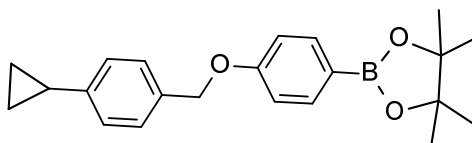
Se añadió DBAD (2.01 g, 8.71 mmol) a una mezcla de **7** (1.48 g, 6.70 mmol), **29** (6-ciclopropil-3-piridinmetanol) (1.3 g, 8.71 mmol) y PPh_3 sop. (2.91 g, 8.71 mmol) en DCM (30 ml). La m.r. se agitó en atmósfera de N_2 durante 17h a t.a. La sol. se filtró y el polímero residual se lavó con DCM. Después, se evaporó el filtrado al vacío para dar 4.80 g de un residuo. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 20%, heptano 80%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 2.22 g del Int. **30**, en forma de un sólido de color blanco (94%).



b- **Síntesis de Co. 3:**

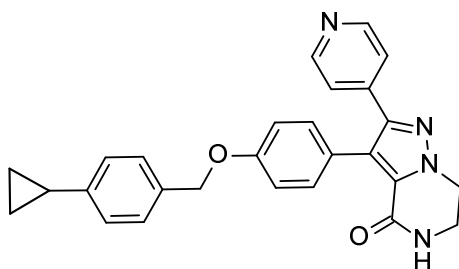
En un tubo Schlenk, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.02 mmol), **30** (1.08 g, 3.07 mmol), K_3PO_4 (0.869 g, 4.09 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 ml) y H_2O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (57 mg, 0.205 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 102 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . Entonces se cerró herméticamente el tubo Schlenk se agitó la m.r. durante 17 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua (7 ml) y se filtró sobre fritada de vidrio. El precipitado de color gris se lavó con agua (2x 20ml) y con Et_2O (2x 40ml). El sólido se recogió para dar 360 mg de un residuo en forma de un sólido de color gris. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%) para dar 260 mg de **Co. 3** en forma de un sólido de color blanco (58%). p.f.: $276^\circ C$ (DSC).

Ejemplo A9: Preparación de Co. 4



a- **Síntesis de Int. 32:**

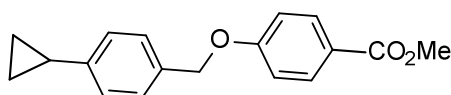
En atmósfera de N_2 , se añadió DBAD (15.5 g, 67 mmol) en porciones a una sol. de **31** (4-ciclopropil-bencenometanol) (10 g, 67 mmol), **7** (15 g, 67 mmol), PPh_3 (17.7 g, 67 mmol) en THF seco (500 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante toda la noche. El THF se evaporó para dar 64 g de un residuo en forma de un aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm 220 + 330 g GraceResolvTM, fase móvil: 90% heptano, 10% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 19.7 g de Int. **32** en forma de un sólido de color blanco (83%).



b- Síntesis de Co. 4:

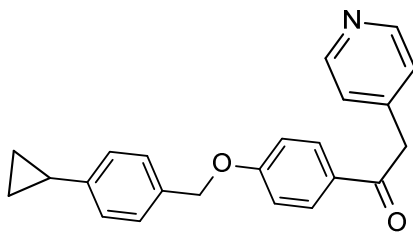
Una mezcla de **4** (1 g, 3.4 mmol), **32** (2.39g, 6.8 mmol), K_3PO_4 (2.9 g, 13.6 mmol) en 1,4-dioxano (17 ml) y H_2O (6.2 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron $Pd(OAc)_2$ (0.077 g, 0.34 mmol) y PCy_3 (0.19 g, 0.68 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 20h a $80^\circ C$. La mezcla se vertió en agua y se añadió EtOAc. La mezcla se retiró por filtración y se lavó con DCM y MeOH. Se pusieron juntas las diferentes capas orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 2.5g de un residuo. Este residuo se purificó mediante LC prep. (regular de SiOH 30 μm , 40g Interchim, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, NH_4OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar un residuo que se cristalizó a partir de MeOH, se filtraron y se secaron para dar 0.708 g. El producto se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 30g MERCK, fase móvil NH_4OH al 0.1%, 98% DCM, 2% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 600 mg que se cristalizó a partir de Et_2O , se filtró y se secó para dar 587 mg de **Co. 4** (39%). p.f.: $262^\circ C$ (dsc).

15 Ejemplo A10: Preparación de Co. 5



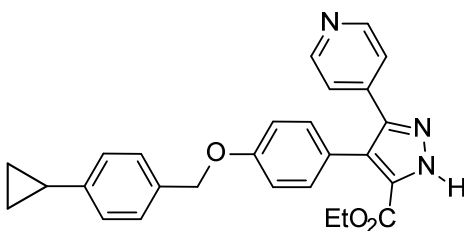
a- Síntesis de Int. 34:

20 A una mezcla de **33** (3.94 g, 25.9 mmol), **31** (4.60 g, 31.0 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (10.3 g, 31.0 mmol) en THF seco (40 ml) se le añadió DBAD (7.15 g, 31.0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h, después se filtró sobre una frita de vidrio y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo en forma de un sólido de color amarillo. El residuo se trituró con Et_2O para dar 4.50 g de Int. **34** en forma de un sólido de color blanquecino (62%).



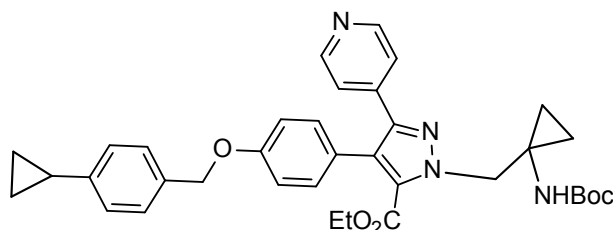
25 **b- Síntesis de Int. 35:**

30 En un matraz seco bajo atmósfera de N_2 , una sol. de **34** (4.50 g, 15.9 mmol) y 4-picolina (1.71 ml, 17.5 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a $0^\circ C$ y se trató con LiHMDS (47.8 ml, 47.8 mmol) (adición lenta durante 10 min). La m.r. se agitó a t.a. durante 17 h y se inactivó con una sol. ac. sat. de NH_4Cl . La fracción insoluble se eliminó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 4.52 g de Int. **35** en forma de un sólido de color amarillo (83%).



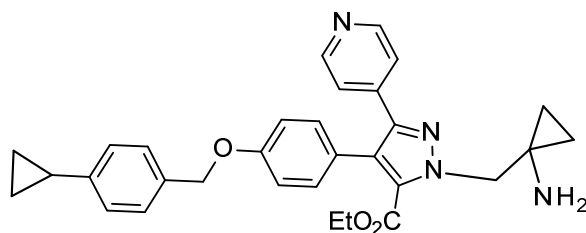
c- Síntesis de Int. 36:

A una suspensión de **35** (4.50 g, 13.1 mmol) en ACN (45 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió DBU (1.96 ml, 13.1 mmol) y diazoacetato de etilo (2.34 ml, 22.3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 2h después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se disolvió en DCM y se filtró un precipitado para dar 2.84 g de Int. **36** en forma de un sólido de color amarillo pálido (49%). El filtrado se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 754 mg de Int. **36** en forma de un sólido de color amarillo (13%). Rendimiento global: 62%.



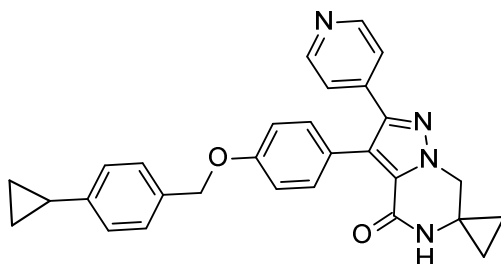
d- Síntesis de Int. 37:

A una mezcla de **36** (0.615 g, 1.40 mmol), 1-(boc-amino)ciclopropilmetanol (0.275 g, 1.47 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (0.933 g, 2.80 mmol) en THF seco (12 ml) se le añadió DBAD (0.644 g, 2.80 mmol). La mezcla se agitó durante 72 h a t.a. después se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 1.54 g de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 µm, 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 60%, EtOAc 40%) para dar 636 mg de Int. **37** en forma de una espuma de color blanco (75%).



e- Síntesis de Int. 38:

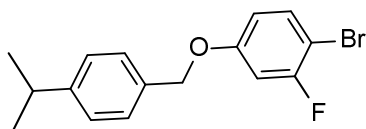
A una sol. de **37** (0.636 g, 1.05 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió HCl 4M en dioxano (2.10 ml, 8.36 mmol). La sol. se agitó a t.a. durante 18h y después se vertió en Et₂O. El precipitado se filtró a través de una frita de vidrio para dar 584 mg de Int. **38** en forma de un sólido de color blanco (100%).



f- Síntesis de Co. 5:

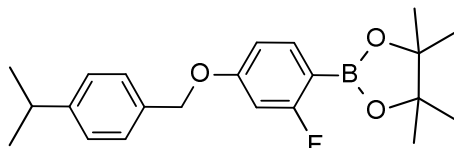
A una sol. de **38** (0.584 g, 1.07 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.75 g, 5.36 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 4 h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadieron agua (25 ml) y DCM (25 ml) al residuo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 419 mg de **Co. 5** en forma de un sólido de color blanco (85%). p.f.: 239°C (DSC).

Ejemplo A11: Preparación de Co. 6



a- **Síntesis de Int. 41:**

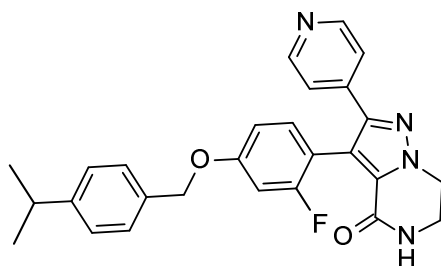
5 En atmósfera de N₂, se trató una sol. de **40** (4-bromo-3-fluorofenol) (11g, 58mmol) en ACN (150ml) con K₂CO₃ (16g, 117mmol) y **8** (bromuro de 4-isopropilbencilo) (9.7ml, 58mmol) y la m.r. se agitó a reflujo durante 2h. La sol. se filtró y se concentró para dar 18.9 g de Int. **41**, aceite incoloro (100%) que fue usado tal cual en la etapa siguiente.



b- **Síntesis de Int. 42:**

10 Primer método: En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **41** (1.00 g, 3.09 mmol), KOAc (0.911 g, 9.28 mmol), BisPin (0.943 g, 3.71 mmol) en DME (9 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.253 g, 0.309 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17 h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.00 g de un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50 g, MERCK, fase móvil, gradiente de 100% heptano a 80% heptano, 20% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 903 mg de Int. **42**, aceite incoloro (79%).

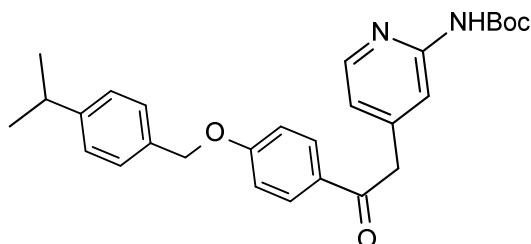
15 Segundo método: A una sol. de **39** (pinacoléster del ácido 4-hidroxi-2-fluorofenilborónico) (1.10 g, 4.62 mmol) en ACN (45ml) se le añadió **8** (0.985 g, 4.62 mmol) y K₂CO₃ (1.28 g, 9.24 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y se enfrió hasta t.a. La mezcla se filtró en una frita de vidrio y se evaporó al vacío para dar 1.78 g del Int. **42**, aceite incoloro que se cristalizó en forma de un sólido de color blanco (100%). Se usó Int. **42** sin purificación en la etapa siguiente.



c- **Síntesis de Co. 6**

25 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.594 g, 2.0 mmol), **42** (1.5 g, 4.0 mmol), K₃PO₄ (1.72 g, 8.1 mmol) en 1,4-dioxano (9.0 ml) y H₂O (3.2 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.166 g, 202 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. El material en bruto se diluyó en DCM y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 97%, MeOH 3%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 905 mg de un sólido de color beis que se cristalizó a partir de MeOH, se lavó con Et₂O, se filtró y se secó para dar 560 mg de Co. 6 en forma de un polvo de color blanco (61%). p.f. 271°C (dsc).

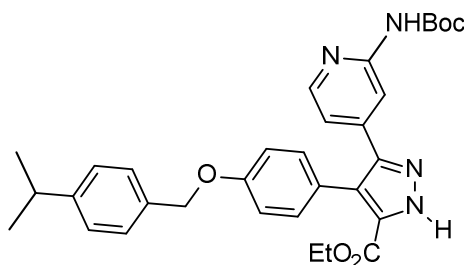
35 Ejemplo A12: Preparación de Co. 7



a- **Síntesis de Int. 43:**

Una sol. de **9** (2.0 g, 7.0 mmol) y ácido 2-(4-metil-2-piridinil)-imidodicarbónico, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster (2.17 g, 7.0 mmol) en THF seco (20 ml) se trató con LiHMDS (14 ml, 14 mmol) a 0°C (adición durante 10 min). Después de agitar durante 1h a 0°C, se dejó calentar la reacción hasta t.a. y se agitó durante 17h. La reacción se inactivó con una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (50 ml). Se extrajo la mezcla con DCM. Las capas orgánicas se recogieron y evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 80/20 a 60/40). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 1.98 g de Int. **43**, sólido de color blanco (61%).

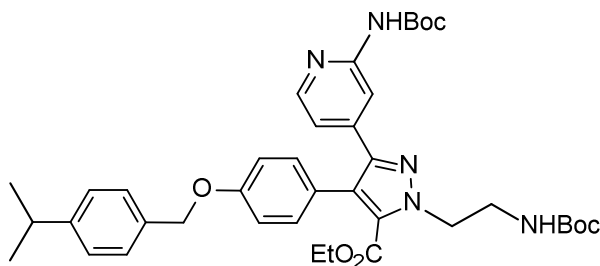
10



b- **Síntesis de Int. 44:**

A una suspensión de **43** (1.0 g, 2.1 mmol) en ACN (7.7 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió DBU (0.33 ml, 2.2 mmol) y diazoacetato de etilo (0.39 ml, 3.7 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 2h después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, agua, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil, de 70% heptano, 30% EtOAc a 60% heptano, 40% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 504 mg de Int. **44**, polvo de color beis (42%).

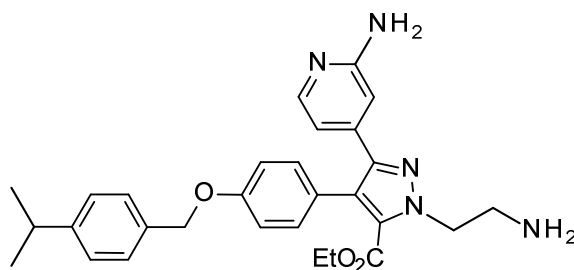
20



c- **Síntesis de Int. 45:**

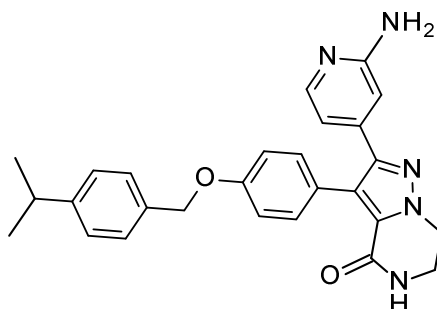
A una mezcla de **44** (0.428 g, 0.77 mmol), Boc-glicinol (0.149 g, 0.92 mmol) y PPh₃ (0.242 g, 0.92 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió DBAD (0.212 g, 0.92 mmol). La mezcla se agitó durante 4h a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g GraceResolv™, fase móvil: 70% heptano, 30% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.55g de Int. **45** en forma de un sólido de color blanco (100%).

25



d- **Síntesis de Int. 46:**

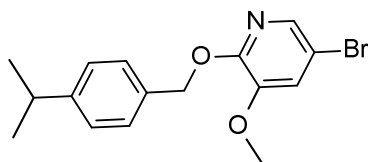
Una solución de **45** (0.75 g, 1.1 mmol), HCl (3N) (1.8 ml, 5.4 mmol), en ACN (19 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. Se concentró el ACN, se añadió K₂CO₃ ac. al 10% y la mezcla se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 0.49 g de Int. **46**, sólido de color blanco (92%).



e- **Síntesis de Co. 7:**

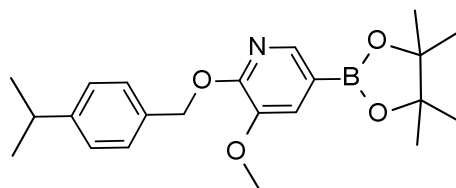
A una sol. de **46** (0.49 g, 0.98 mol) en MeOH (28 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.6 g, 4.9 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. Se filtró la mezcla, el sólido de color blanco se recogió y se secó para dar 0.28 g de **Co. 7**, sólido de color blanco (63%). p.f.: 267°C (dsc).

Ejemplo A13: Preparación de Co. 8



15 a- **Síntesis de Int. 47:**

Se añadió NaH al 60% (0.275 g, 6.87 mmol) a una suspensión agitada de **6** (0.967 g, 6.44 mmol) y 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (0.955 g, 4.29 mmol) en THF seco (16 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó 10 min a 0°C en atmósfera de N₂, y el vial se cerró herméticamente. Después se agitó la m.r. a 110 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida en el intervalo de 0 a 400 W durante 140 min. [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo sólido se purificó mediante trituración con MeOH, filtración y lavado con MeOH, para dar 0.785g de Int. **47**, sólido de color blanco (54%).

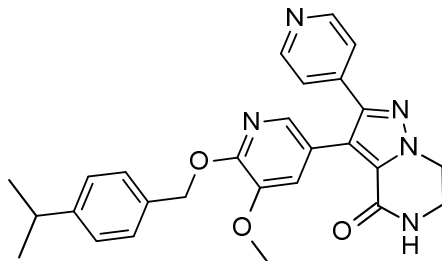


b- **Síntesis de Int. 48:**

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **47** (751 mg, 2.23 mmol), BisPin (681 mg, 2.68 mmol) y KOAc (658 mg, 6.70 mmol) en DME (12.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (183 mg, 0.223 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17 h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y agua.

La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 572 mg de un sólido. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g, Merck, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 60% heptano, 40% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 335 mg de Int. **48**, sólido (39%).

5



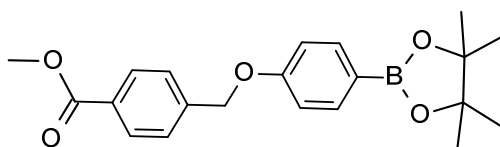
c- Síntesis de Co. 8:

Una mezcla de **4** (128 mg, 0.437 mmol), **48** (335 mg, 0.874 mmol), K_3PO_4 (371 mg, 1.75 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (25 mg, 87 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 43.7 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 , y se agitó durante 15h a 80°C. El material en bruto se trató con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido de color negro. El sólido se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 24g Grace, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 8% MeOH, 92% DCM). Se combinaron las fracciones y se retiró el disolvente al vacío para dar 146 mg de un sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante fase reversa (X-Bridge-C18 5 μm 30*150mm, fase móvil: Gradiente de 40% de ácido fórmico al 0.1%, 60% MeOH a 100% MeOH). Las fracciones puras se aislaron y concentraron al vacío para dar 110 mg de **Co. 8**, sólido de color blanco (54%). p.f. 135°C (dsc).

10

15

Ejemplo A14: Preparación de Co. 9a y 9

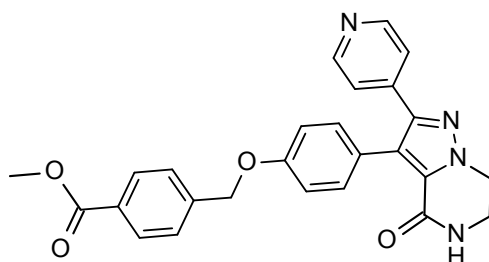


20

a- Síntesis de Int. 49:

Se agitaron **7** (1.1 g, 4.85 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1.1 g, 4.8 mmol), K_2CO_3 (1g, 7.2 mmol) en ACN (20 ml) a t.a. durante 8 h. Después, se trató la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g Grace, fase móvil: 70% heptanos, 30% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.5g de Int. **49** (87%).

25

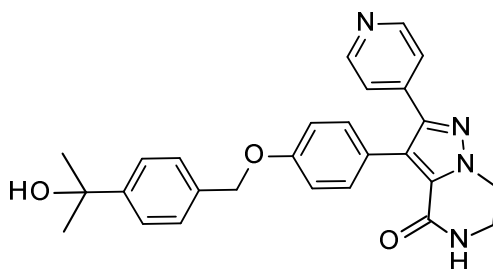


b- Síntesis de Co. 9a:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **4** (438 mg, 1.5 mmol), **49** (0.5 g, 1.3 mmol), K_3PO_4 (1.1 g, 5.4 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (2ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (80 mg, 0.28 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg, 0.1 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 8h a 80°C. Se añadieron agua y DCM, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.8g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 30g Merck, fase móvil: 0.1% de NH_4OH , 96% de DCM y 4% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 250 mg de **Co. 9a**. (41%, dsc p.f.: 254°C).

30

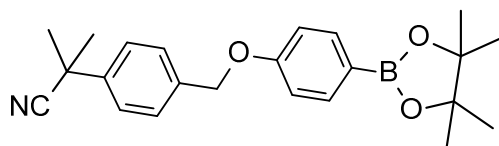
35



c- **Síntesis de Co. 9:**

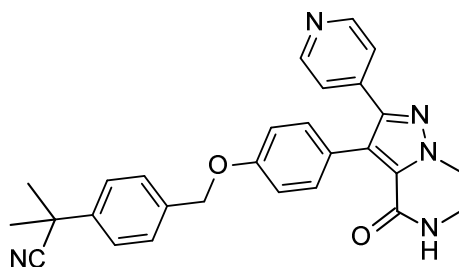
Se añadió MeMgCl (0.567 ml, 1.68 mmol) a una suspensión agitada de **Co. 9a** (153 mg, 0.337 mmol) en THF (5ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a 0° C durante 5 min, y después se calentó a t.a. y se agitó durante 2h. La m.r. se inactivó con sol. al 10% de NH₄Cl y se trató con EtOAc y una mezcla de MeOH/DCM (90:10). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 143 mg de un sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante trituración con DCM, filtración y lavado con DCM, para dar un sólido que se secó al vacío. El residuo (100 mg) se purificó mediante SFC aquiral (dietilaminopropilo 5µm 150x21.2mm; gradiente de fase móvil: de iPrNH₂ al 0.3%, 80% CO₂, 20% MeOH a iPrNH₂ al 0.3%, 60% CO₂, 40% MeOH). Las fracciones se recogieron y concentraron al vacío para dar 74 mg que se purificó mediante fase reversa (X-Bridge-C18 5µm 30*150mm; gradiente de fase móvil: de 80% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 20% ACN a 100% ACN). Las fracciones se recogieron y concentraron al vacío para dar 28 mg de un residuo sólido. Se suspendió el sólido resultante en ACN y agua (20/80), se congeló y se secó al vacío para dar 20 mg de **Co. 9**, sólido de color blanco (13%). p.f.: 290°C (dsc).

Ejemplo A15: Preparación de Co. 10



a- **Síntesis de Int. 51:**

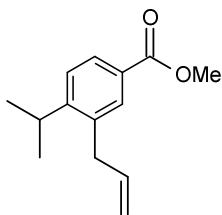
A una suspensión de **7** (2.5 g, 11.3 mmol), 2-[4-(hidroximetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (1.8 g, 10.3 mmol), PPh₃ sop. (3.8 g, 12.3 mmol) en DCM seco (50 ml) se le añadió DBAD (2.8 g, 12.3 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (7g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40µm, 90g GraceResolv™, gradiente de 95% heptanos, 5% EtOAc a 80% heptanos, 20% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 2.1g de Int. **51** (54%).



b- **Síntesis de Co. 10:**

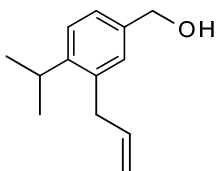
Una mezcla de **4** (400 mg, 1.36 mmol), **51** (0.77 g, 2 mmol), K₃PO₄ (1.16 g, 5.46 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y H₂O (3ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (80.4 mg, 0.29 mmol) y Pd(OAc)₂ (32 mg, 0.14 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 8h a 80°C. El material en bruto se vertió en agua y se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla a través de Celite®. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.5g de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se recogió en Et₂O, el filtrado se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 700 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 0.8/92/8). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 250 mg que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 210 mg de **Co. 10** (33%). p.f.: 280°C (dsc).

Ejemplo A16: Preparación de Co. 11



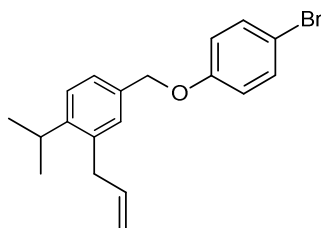
a- **Síntesis de Int. 52:**

- 5 A una sol. de ácido 3-bromo-4-(1-metiletil)-benzoico, metil éster (1.2 g, 4.7 mmol) en DMF seco (36 ml) desgasificada en atmósfera de N₂ se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (270 mg, 0.23 mmol) y aliltri-N-butinilo (1.85 g, 5.6 mmol). La mezcla se lavó abundantemente de nuevo con N₂ durante 5 min y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera, y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó y se concentró para dar 3.5 g de aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 95% heptano, 5% EtOAc a 90% heptano, 10% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 900 mg de Int. 52, aceite incoloro (88%).



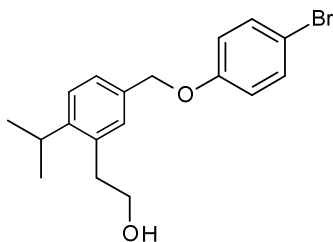
b- **Síntesis de Int. 53:**

- 15 Se añadió 52 (900 mg, 4.1 mmol) en THF seco (6.5 ml) gota a gota a una suspensión de LAH (188 mg, 4.9 mmol) en THF seco (6.5 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30min. Se añadieron H₂O (1 ml) y después DCM muy lentamente y se agitó durante 20min. Se filtró la mezcla sobre un lecho de Celite® y el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 845 mg de Int. 53, aceite incoloro (100%).



20 c- **Síntesis de Int. 54:**

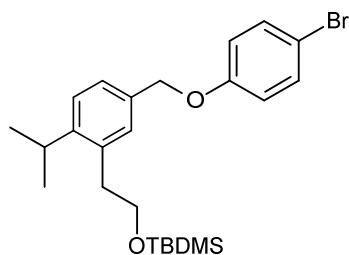
- 25 A una suspensión de 53 (6.52 g, 34 mmol), 4-bromofenol (5.9 g, 34 mmol) y PPh₃ (9.0 g, 34 mmol) en THF seco (210 ml) se le añadió DBAD (7.9 g, 34 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La sol. se evaporó al vacío para dar 35 g de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 330 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 95% heptanos, 5% EtOAc a 90% heptano, 10% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 9.6 g de Int. 54, aceite de color amarillo pálido (81%).



30 d- **Síntesis de Int. 55:**

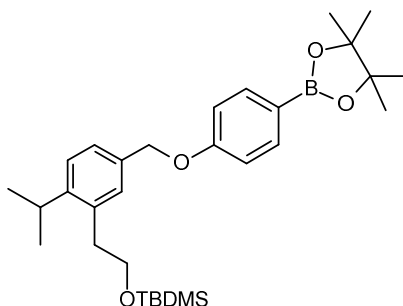
Una sol. de 54 (2.0 g, 5.8 mmol) en MeOH (23 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujó ozono a través de la sol. hasta que se reveló un color rojo (15 min). Se retiró el exceso de ozono con una purga de N₂ y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl ac. al 10%. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 2.2 g de aceite incoloro. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 40 g

Interchim, gradiente de fase móvil de 80% heptano, 20% EtOAc a 70% heptanos, 30% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.21 g de Int. **55** (60%, aceite incoloro).



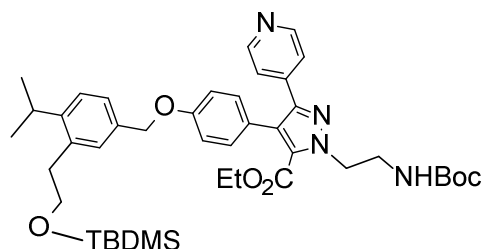
e- **Síntesis de Int. 56:**

5 En atmósfera de N₂, se añadió TBDMS-Cl (0.77 g, 5.1 mmol) a una sol. de **55** (1.2 g, 3.4 mmol) e imidazol (0.70 g, 10 mmol) en DCM seco (33 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 75 min. La m.r. se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.69 g de Int. **56** (100%, aceite incoloro). El producto se usó tal cual para la
10 etapa siguiente.



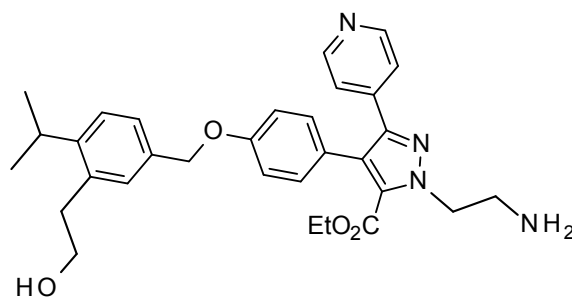
f- **Síntesis de Int. 57:**

15 En un vial para microondas, una mezcla de **56** (1.69 g, 3.6 mmol), KOAc (1.1 g, 11 mmol), BisPin (1.4 g, 5.5 mmol) en DME (11 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.30 g, 0.36 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 3.3 g de un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g, Interchim, gradiente de fase móvil: de 95% heptano, 5% EtOAc, a 90% heptano, 10%
20 EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.2 g de Int. **57** (65%, aceite incoloro).



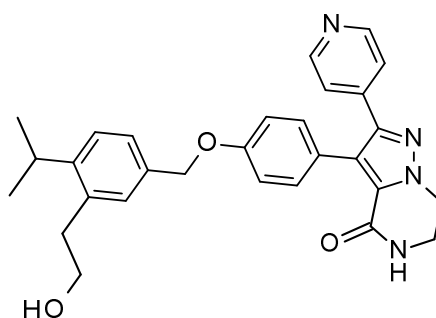
g- **Síntesis de Int. 58:**

25 En un vial para microondas, una mezcla de **3** (0.86 g, 2.0 mmol), **57** (1.2 g, 2.35 mmol), K₃PO₄ (1.2 g, 5.9 mmol) en 1,4-dioxano (8.6 ml) y H₂O (3.1 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.16 g, 0.20 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm,
30 40 g, Interchim, fase móvil: 60% heptano, 40% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.1g de Int. **58** (76%).



h- **Síntesis de Int. 59:**

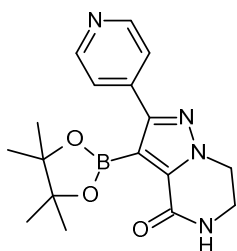
Una solución de **58** (1.1 g, 1.5 mmol), HCl 3N (2.5 ml, 7.4 mmol), en ACN (26 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15 min y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para dar 780 mg de Int. **59** (100%). Este residuo se usó tal cual para la etapa siguiente.



i- **Síntesis de Co. 11:**

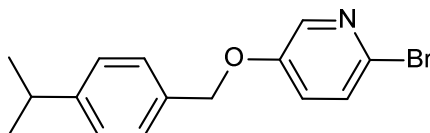
A una sol. de **59** (780 mg, 1.5 mmol) en MeOH (42 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (2.4 g, 7.4 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. Se filtró la mezcla y el sólido de color blanco se recogió y secó para dar 180 mg. El filtrado se concentró y recogió en DCM y se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25 g Interchim, gradiente de fase móvil de DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 460 mg de sólido de color blanco. El sólido se lavó en Et₂O, se secó y se añadió al primer sólido para dar 500 mg. Este sólido se cristalizó a partir de isopropanol, se filtró y se secó para dar 470 mg de **Co. 11**, sólido de color blanco (66%). p.f.: 195°C (dsc).

Ejemplo A17: Preparación de Co. 12



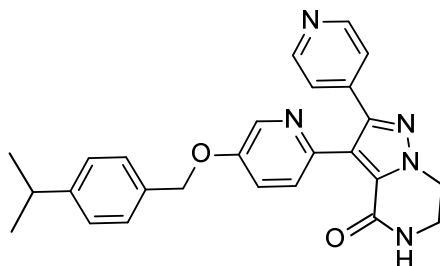
a- **Síntesis de Int. 60:**

Una mezcla de **4** (800 mg, 2.73 mmol) en THF (16 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (5.5 ml, 10.9 mmol) a 0°C y después se agitó la m.r. durante 4h a t.a. Se añadió pinacoléster del ácido isopropoxiborónico (2.3 ml, 10.9 mmol) a 0°C y la m.r. se agitó a t.a. durante 90 min. La sol. se diluyó en DCM y agua y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 915 mg de Int. **60**, sólido de color blanco (99%).



b- **Síntesis de Int. 61:**

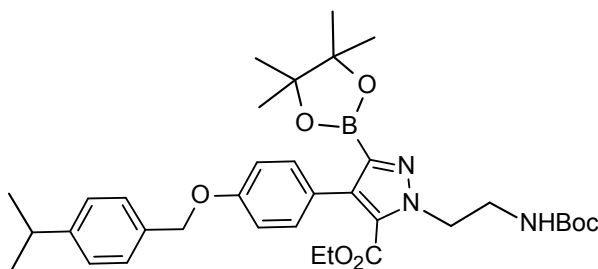
Una sol. de 2-bromo-5-hidroxipiridina (800 mg, 4.60 mmol) en ACN (6 ml) y DMF (2 ml) se trató con K_2CO_3 (763 mg, 5.52 mmol) y **8** (0.833 ml, 4.83 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 16 h a TA. Entonces se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 840 mg de Int. **61** (60%).



c- Síntesis de Co. 12:

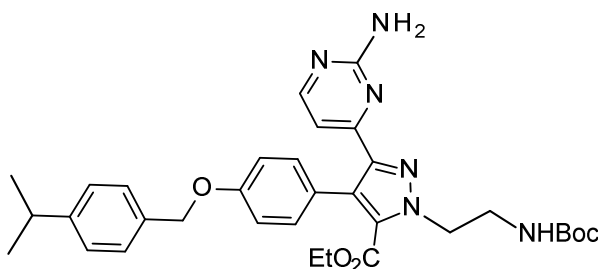
Una mezcla de **60** (417 mg, 1.23 mmol), **61** (751 mg, 2.45 mmol), K_3PO_4 (781 mg, 3.68 mmol) en THF (5 ml) y H_2O (5 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió precatalizador (96 mg, 123 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. El material en bruto se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 40ml). Se separó la capa orgánica y se evaporó al vacío. El residuo se purificó (500 mg de aceite de color amarillo) mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%) para dar 290 mg de **Co. 12**, sólido de color blanco (54%). p.f.: 84 °C (DSC).

Ejemplo A18: Preparación de Co. 13



a- Síntesis de Int. 62:

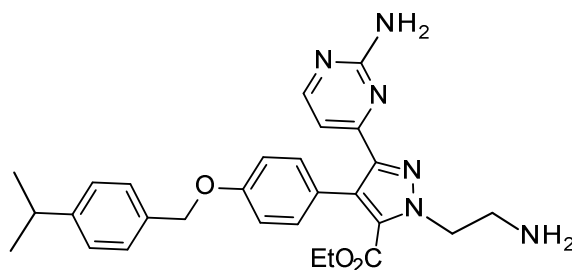
En un tubo para microondas de 20 ml, una mezcla de **17** (1.67 g, 2.85 mmol), KOAc (0.84 g, 8.5 mmol), BisPin (1.1 g, 4.3 mmol) en DME (8 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (233 mg, 0.29 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (dos veces). Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 70% heptano, 30% EtOAc a 50% heptano, 50% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 630 mg de una mezcla de Int. **62** y otro producto (inicial **17** sin Br). Esta mezcla se usó tal cual para la etapa siguiente.



b- Síntesis de Int. 63:

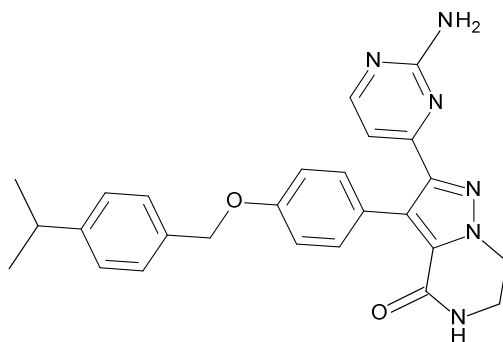
Una mezcla de **62** (impura) (630 mg, 0.99 mmol), 2-amino-4-bromopirimidina (173 mg, 0.99 mmol), K_3PO_4 (633 mg, 2.98 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) y H_2O (1.1 ml) se desgasificó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron $Pd(OAc)_2$ (47 mg, 0.21 mmol) y PCy_3 (29 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante toda la

noche a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2x). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 800 mg de un aceite de color amarillo. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil de 98% DCM, 2% MeOH, NH₄OH al 0.1% a 95% DCM, 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 170 mg de Int. **63**, aceite de color amarillo (28%).



c- Síntesis de Int. 64:

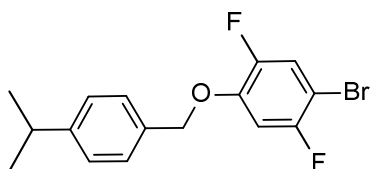
Una solución de **63** (0.2 g, 0.33 mmol), HCl 3N (0.55 ml, 1.7 mmol), en ACN (6 ml) se calentó a 80°C durante 2h. Se concentró ACN, y se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad para dar 135 mg de Int. **64** (81%). Este residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.



d- Síntesis de Co 13:

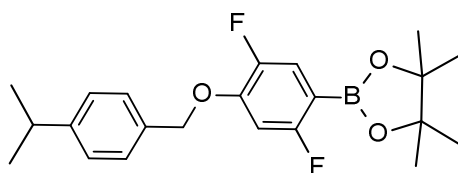
A una sol. de **64** (0.14 g, 0.28 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0.46 g, 1.4 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 3 días. La mezcla se concentró y se recogió en DCM, se filtró el sólido y se concentró el filtrado para dar 162 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm), fase móvil (Gradiente de NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 1/90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 9 mg de **Co 13**, sólido de color blanco (7%).

Ejemplo A19: Preparación de Co. 14



a- Síntesis de Int. 65:

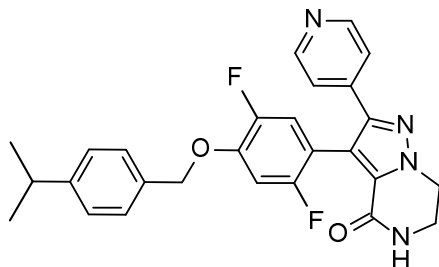
En atmósfera de N₂, una sol. de 4-bromo-2,5-difluorofenol (12 g, 58 mmol) en ACN (150 ml) se trató con K₂CO₃ (16 g, 117 mmol) y **8** (9.7 ml, 58 mmol) y la m.r. se agitó a reflujo durante 2h. La sol. se filtró y concentró para dar 20 g de Int. **65**, aceite incoloro (100%). El producto se usó tal cual en la etapa siguiente.



b- Síntesis de Int. 66:

30

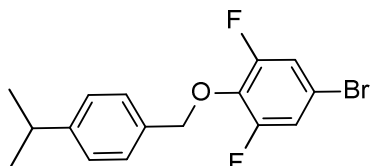
En un tubo de Schlenk, una mezcla del **65** (10.0 g, 29 mmol), KOAc (8.6 g, 88 mmol), BisPin (11 g, 44 mmol) en DME seco (150 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (2.4 g, 2.9 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 330 g, GraceResolv™, fase móvil: heptano 90%, EtOAc 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 10.9 g de Int. **66**, aceite de color amarillo (96%).



c- Síntesis de Co. 14:

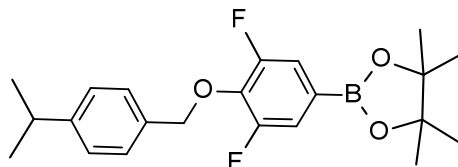
Una sol. de **4** (660 mg, 2.25 mmol) y de **66** (1.74 g, 4.50 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (8 ml) se trató con K₃PO₄ (1.43 g, 6.76 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (184 mg, 0.225 mmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla en bruto se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Se combinaron las fracciones que contenían Co. puro y se evaporaron al vacío para dar **Co. 14**, sólido de color blanco (13%). p.f.: 226°C y 231°C (DSC). Se combinaron las fracciones que contenían Co. 14 impuro y se evaporaron al vacío para dar 221mg de **Co. 14**, sólido de color pardo (rendimiento global: 33%).

Ejemplo A20: Preparación de Co. 15



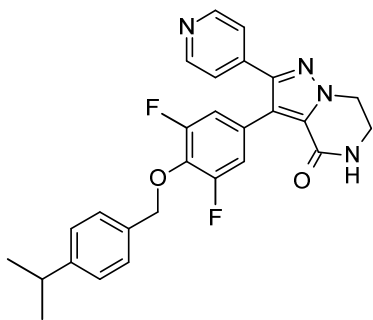
a- Síntesis de Int. 67:

A una sol. de 4-bromo-2,6-difluorofenol (1 g, 4.79 mmol), **8** (0.84 ml, 5.02 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0.727 g, 5.26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.62g de Int. **67** (99%).



b- Síntesis de Int. 68:

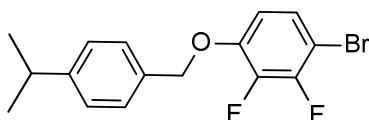
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **67** (1.62 g, 4.75 mmol), BisPin (2.41 g, 9.5 mmol), KOAc (1.4 g, 14.2 mmol) en DME (15 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.117 g, 0.142 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.29 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, fase móvil (90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.03 g de Int. **68** (56%).



c- **Síntesis de Co. 15:**

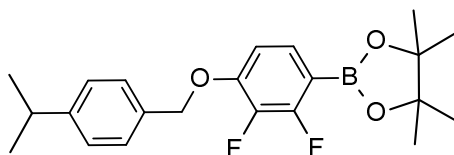
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.02 mmol), **68** (0.516 g, 1.33 mmol), K_3PO_4 (0.911 g, 4.29 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (60 mg, 0.214 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.11 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se puso en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 756 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad $5\mu m$ 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 a $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.8/92/8). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 212 mg de un residuo que se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 189 mg de **Co. 15** (39%).

Ejemplo A21: Preparación de Co. 16



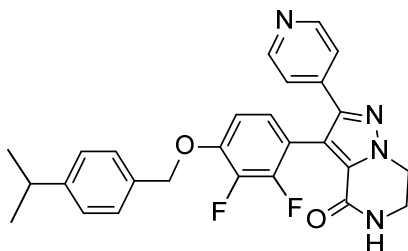
a- **Síntesis de Int. 69:**

En atmósfera de N_2 , una sol. de 4-bromo-2,3-difluorofenol (5.00 g, 23.9 mmol) en DMF (25 ml) se trató con K_2CO_3 (3.97 g, 28.7 mmol) y **8** (4.80 ml, 28.7 mmol) y la m.r. se agitó durante 18 h a t.a. y después se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 9.49 g de Int. **69**, aceite incoloro (100%).



b- **Síntesis de Int. 70:**

Una mezcla de **69** (7.30 g, 19.3 mmol), BisPin (7.34g, 28.9 mmol) y KOAc (5.67 g, 57.8 mmol) en DME (90 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (1.58 g, 1.93 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó a 18h a $100^\circ C$. La m.r. se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 15.0 g de un sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 150 g, Merck, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 60%, EtOAc 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 6.60 g de Int. **70**, aceite incoloro (88%).

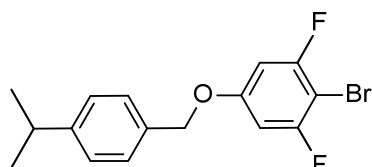


c- **Síntesis de Co. 16:**

Una sol. agitada de **4** (551 mg, 1.88 mmol), **70** (1.54 g, 3.97 mmol) y K_3PO_4 (1.2 g, 5.64 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (7.5 ml) se purgó con N_2 , y después se añadió $PdCl_2(dppf)$ (84 mg, 0.102 mmol) a t.a. La mezcla resultante se

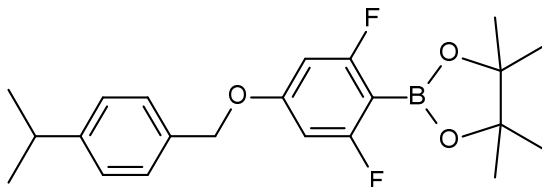
purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30min. [tiempo de retención fijo]. Se añadieron DCM y agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 2.07 g de un aceite viscoso de color blanco. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío. El sólido (273 mg, sólido de color gris pálido) se cristalizó a partir de MeOH, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar 111 mg de **Co. 16**, sólido de color blanco (12%). p.f.: 214 °C (DSC).

Ejemplo A22: Preparación de Co. 17



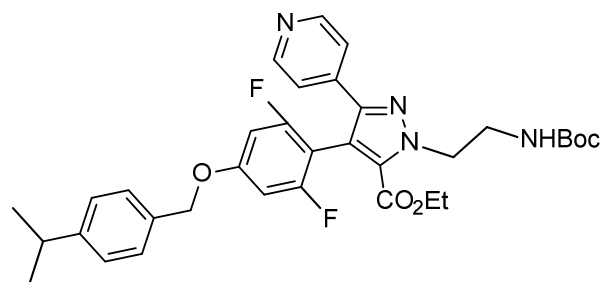
a- Síntesis de Int. 71:

En atmósfera de N₂, una sol. de 4-bromo-3,5-difluorofenol (3.0 g, 14.4 mmol) en ACN (37 ml) se trató con K₂CO₃ (4.0 g, 29 mmol) y **8** (2.4 ml, 14.4 mmol) y la m.r. se agitó a reflujo durante 2h. La sol. se filtró y concentró para dar 4.9 g de Int. **71**, aceite incoloro (100%). El producto se usó tal cual en la etapa siguiente.



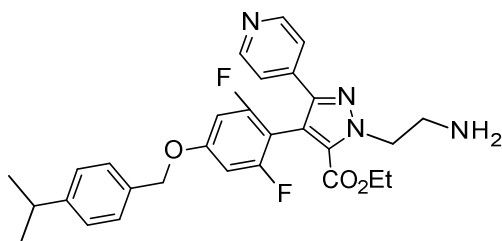
b- Síntesis de Int. 72:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **71** (1.34 g, 3.92 mmol), BisPin (1.15 g, 11.7 mmol), KOAc (1.19 g, 4.70 mmol) en DME (13 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (321 mg, 0.392 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17 h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (tres veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.50 g de aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50 g, MERCK, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 90% heptano, 10% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.10 g de Int. **72**, aceite incoloro (72%).



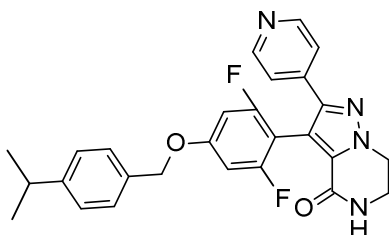
c- Síntesis de Int. 73:

En un vial para microondas, una mezcla de **3** (570 mg, 1.3 mmol), **72** (1.0 g, 2.6 mmol), K₃PO₄ (1.1 g, 5.2 mmol) en 1,4-dioxano (5.7 ml) y H₂O (2.0 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió precatalizador (100 mg, 130 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla resultante se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 1h. [tiempo de retención fijo]. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.4 g de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g, Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 65 mg de Int. **73** (8%).



d- **Síntesis de Int. 74:**

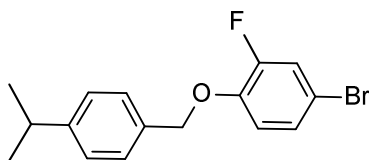
Una solución de **73** (65 mg, 0.11 mmol), HCl 3N (0.18 ml, 0.53 mmol), en ACN (2 ml) se agitó a 80°C durante 2h. Se concentró el ACN, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (25ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15 min, se extrajo con DCM, se secó y se concentró para dar 63 mg de Int. **74** (cuant.). Este residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.



e- **Síntesis de Co. 17:**

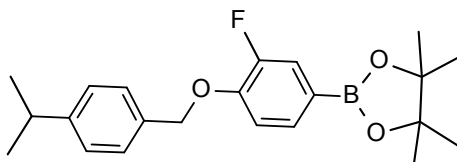
A una sol. de **74** (63 mg, 0.12 mmol) en MeOH (3.5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0.20 g, 0.61 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró y recogió en DCM y se lavó una vez con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 12 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0.1 a 96/4/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 37 mg, sólido de color blanco. Este sólido se purificó de nuevo mediante LC prep. sobre (irregular 15-40μm 30g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, 97% DCM, 3% MeOH. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 22 mg de **Co. 17**, sólido de color blanco (38%). p.f.: 235°C (dsc)

Ejemplo A23: Preparación de Co. 18



20 a- **Síntesis de Int. 75:**

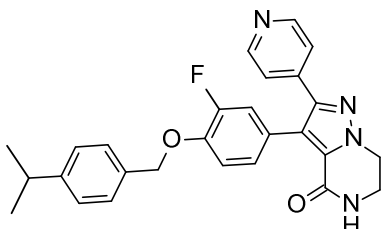
A una sol. de 4-bromo-2-fluorofenol (5 g, 26.1 mmol), **8** (4.6 ml; 27.5 mmol) en ACN (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (3.98 g, 28.8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 8.2 g de Int. **75** (97%).



b- **Síntesis de Int. 76:**

30 Primer método: En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **75** (3 g, 9.3 mmol), BisPin (4.7 g, 18.6 mmol), KOAc (2.73 g, 27.8 mmol) en DME (30 ml) se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.228 g, 0.278 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 6.7g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 90g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad hasta 3.56 g de Int. **76**, 100%.

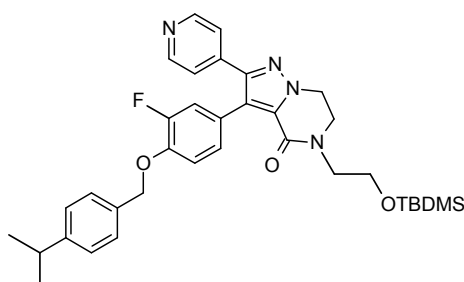
Segundo método: Una sol. de pinacoléster del ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilborónico (0.91 g, 3.82 mmol) en ACN (10 ml) se trató con K_2CO_3 (0.634 g, 4.56 mmol) y **8** (0.725 ml, 4.2 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 18 h a TA. Después se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.46 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 677 mg de Int. **76**, 48%.



c- **Síntesis de Co. 18:**

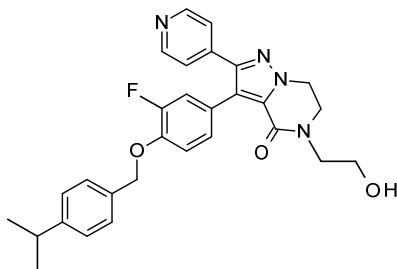
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.02 mmol), **76** (0.53 g, 1.43 mmol), K_3PO_4 (0.91 g, 4.29 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (60 mg, 0.214 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.107 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 881 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40 μ m 30g Merck, fase móvil: $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.3/97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 330 mg que se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 317 mg de **Co. 18** (68%). p.f.: 241°C (dsc).

Ejemplo A24: Preparación de Co. 19



a- **Síntesis de Int. 77:**

En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.4 g, 0.886 mmol), **76** (0.427 g, 1.15 mmol), K_3PO_4 (0.788 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.2 ml) y H_2O (1.4 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (73 mg, 0.09 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 838 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 97%, MeOH 3%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 370 mg de Int. **77**, 68%.

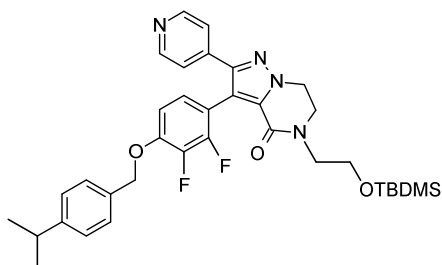


b- **Síntesis de Co. 19:**

Se añadió gota a gota TBAF (0.86 ml, 0.86 mmol) a una sol. de **77** (0.442 g, 0.72 mmol) en THF (4 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. La mezcla se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 422 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice de estabilidad 5 μ m 150x30.0mm), fase móvil: Gradiente de

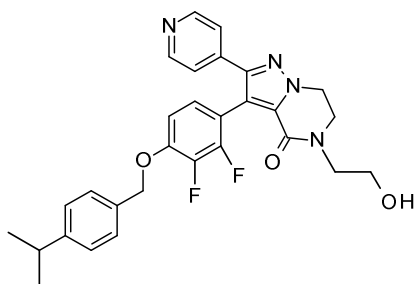
NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 0.9/90/9). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 230 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 196 mg de **Co. 19** (54%) p.f.: 172°C (dsc).

5 Ejemplo A25: Preparación de Co. 20



a- Síntesis de Int. 78:

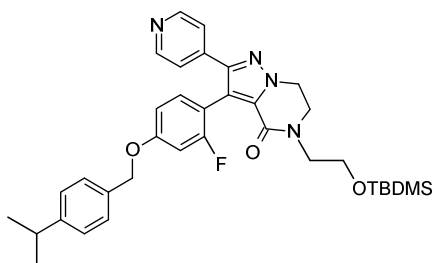
10 En atmósfera de N₂, una sol. de **Co. 16** (915 mg, 1.93 mmol) en DMSO seco (17 ml) se trató con NaH (60%) (116 mg, 2.89 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Después, se añadió (2-bromometoxi)-terc-butildimetilsilano (496 µl, 2.31 mmol) y se agitó la reacción a t.a. durante 17 h. La mezcla en bruto se vertió en EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 1.00 g de una mezcla en bruto que contenía 29% de Int. **78** (residuo de color pardo). El residuo se usó tal cual para la etapa siguiente.



15 b- Síntesis de Co. 20:

20 Una sol. de mezcla con **78** (1.00 g) en THF (35 ml) se trató con TBAF (790 µl, 790 µmol) y se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla en bruto después se diluyó en DCM, se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 30 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 162 mg de **Co. 20**, sólido de color blanco. p.f.: 138°C (DSC).

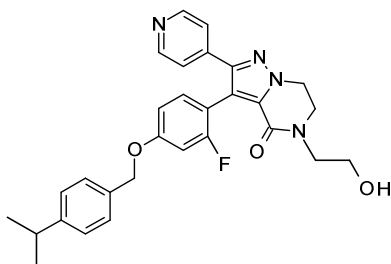
25 Ejemplo A26: Preparación de Co. 21



a- Síntesis de Int. 79:

30 Se añadió NaH (60%) (0.50 g, 12 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 6** (3.8 g, 8.3 mmol) en DMF seco (49 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió (2-bromometoxi)-terc-butildimetilsilano (2.1 ml, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó cinco veces con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 4.7 g de una mezcla de **79** (50%) y el producto desprotegido (35%) en forma de un aceite de color amarillo. Esta mezcla en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente.

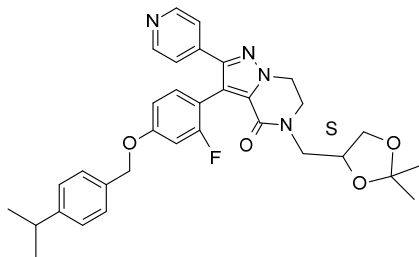
35



b- Síntesis de Co. 21:

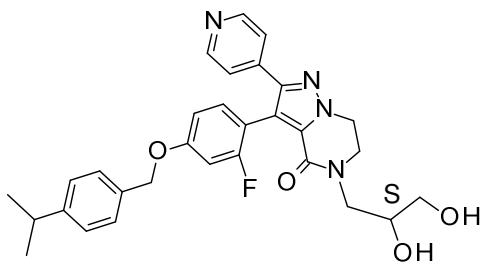
Se añadió gota a gota TBAF (9.2 ml, 9.2 mmol) a una sol. de la mezcla con **79** (4.7 g, 7.6 mmol) en THF (75 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 120 g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.5g de un residuo. El residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: dietilaminopropilo 5 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 90% de CO₂, 10% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 2.1 g que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 1.9 g de **Co. 21**, sólido de color blanco (50%). p.f.: 141°C (dsc).

Ejemplo A27: Preparación de Co. 22a y Co. 22



a- Síntesis de Co. 22a:

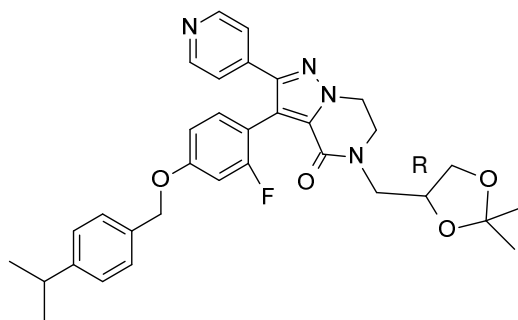
Se añadió NaH (60%) (79 mg, 2.0 mmol) a **Co. 6** (0.60 g, 1.3 mmol) en DMF (8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió P-toluenosulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (0.57 g, 2.0 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se añadió agua y se diluyó la mezcla con 150 ml de EtOAc y se lavó 4x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar un sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 200 mg de **Co. 22a** (S), aceite incoloro (27%).



b- Síntesis de Co. 22:

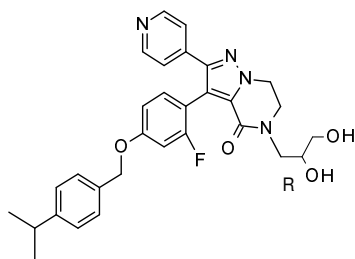
Una sol. de **Co. 22a** (0.2 g, 0.35 mmol) y HCl 3N (0.58 ml, 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (7.8 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 4 g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 150 mg de aceite incoloro. Este aceite se recogió en Et₂O y se trituró y el sólido de color blanco formado se solubilizó progresivamente en Et₂O. Se dejó reposar la sol. a t.a. durante toda la noche. Después, se filtró y secó el sólido para dar 110 mg de **Co. 22** (S), polvo de color blanco (59%). p.f.: 188°C (dsc); [α]_D: -18.42 ° (589 nm, c 0.2715% p/v, DMF, 20 °C).

Ejemplo A28: Preparación de Co. 23a y Co. 23



a- **Síntesis de Co. 23a:**

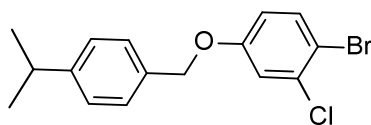
Se añadió NaH (60%) (79 mg, 2.0 mmol) a **Co. 6** (0.60 g, 1.3 mmol) en DMF (8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió P-toluenosulfonato de (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmtilo (0.57 g, 2.0 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se añadió agua y se diluyó la mezcla con 200 ml de EtOAc y se lavó cuatro veces con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 0.80 g de un sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 12 g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 165 mg de **Co. 23a** (R), aceite incoloro (22%).



b- **Síntesis de Co. 23:**

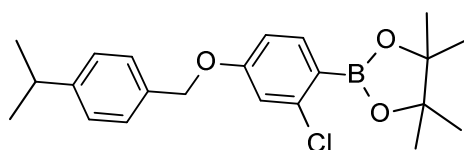
Una sol. de **Co. 23a** (0.165 g, 0.29 mmol) y HCl 3N (0.4 8ml, 1.5 mmol) en 1,4-dioxano (6.4 ml) se calentó a reflujo durante 2h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 4 g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 114 mg de aceite incoloro. Este aceite se cristalizó a partir de Et₂O y el sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 92 mg de **Co. 23** (R), polvo de color blanco (60%). p.f.: 192°C (dsc); [α]_D: +18.59 ° (589 nm, c 0.2475% p/v, DMF, 20 °C).

Ejemplo A29: Preparación de Co. 24



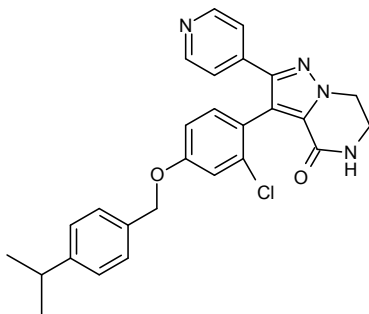
a- **Síntesis de Int. 82:**

Una sol. de 4-bromo-3-clorofenol (2.00 g, 9.64 mmol) en ACN (25 ml) se trató con K₂CO₃ (1.6 g, 11.6 mmol) y **8** (1.83 ml, 10.6 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 17h a t.a. Después se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 3.43 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 85%, EtOAc 15%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.07 g de Int. **82**, sólido de color blanco (88%).



b- **Síntesis de Int. 83:**

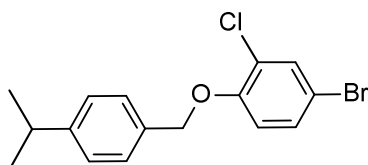
Se añadió nBuLi 1.6N en hexano (4.25 ml, 6.8 mmol) a una sol. agitada de **82** (2.34 g, 6.48 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, y después se añadió pinacoléster del ácido isopropoxiborónico (1.36 ml, 6.67 mmol) a -78 °C en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó a -78 °C durante 75 min. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.37 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 20%, heptano 80%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.91 g de un sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 20%, heptano 80%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.12 g de Int. **83** (45%).



c- **Síntesis de Co. 24:**

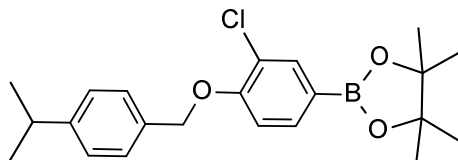
Una sol. de **4** (258 mg, 0.882 mmol), **83** (750 mg, 1.94 mmol) y K₃PO₄ (655 mg, 3.09 mmol) en 1,4-dioxano (3.8 ml) y H₂O (1.2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió precatalizador (69 mg; 88.2 µmol), se purgó la mezcla de nuevo con N₂ y se agitó a 130 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 15 min [tiempo de retención fijo]. La m.r. se trató con DCM y agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío para dar 1.5 g de un sólido de color amarillo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm 300g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, DCM al 97% y MeOH al 3%). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se retiró al vacío para dar 98 mg de un sólido de color amarillo pálido que se trituró con pentano, y el disolvente se retiró al vacío para dar 69 mg de **Co. 24**, sólido de color blanco (17%). p.f.: 267°C (DSC).

Ejemplo A30: Preparación de Co. 25



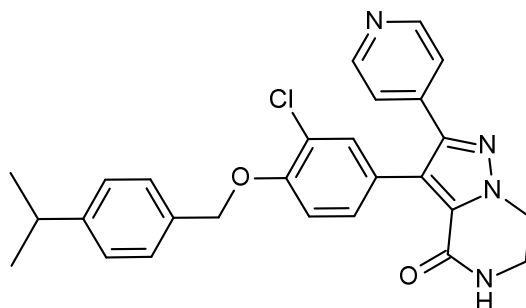
a- **Síntesis de Int. 84:**

A una sol. de 4-bromo-2-clorofenol (0.6 g, 2.89 mmol), **8** (0.508 ml, 3.04 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (0.44 g, 3.18 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 933mg de Int. **84** (95%).



b- **Síntesis de Int. 85:**

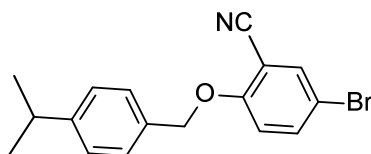
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **84** (0.5 g, 1.47 mmol), BisPin (0.486 g, 1.91 mmol), KOAc (0.433 g, 4.42 mmol) en DME (7 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (36 mg, 0.044 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó para dar 89.2 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40µm 50g Merck, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc. Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 437 mg de Int. **85** (77%).



c- **Síntesis de Co. 25:**

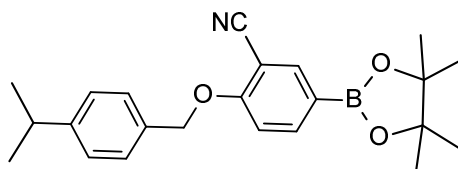
5 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (251 mg, 0.86 mmol), **85** (430 mg, 1.11 mmol), K_3PO_4 (761 mg, 3.59 mmol) en 1,4-dioxano (1.6 ml) y H_2O (0.53 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (50 mg, 0.18 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.09 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 765 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40 μm 30g Merck, fase móvil: $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.3/97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 250 mg que se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 188 mg de **Co. 25** (46%).
10 p.f.: $251^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A31: Preparación de Co. 26



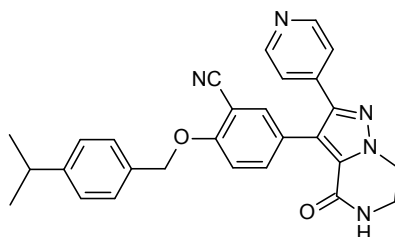
a- **Síntesis de Int. 86:**

15 A una sol. de 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (0.6g, 3.03mmol), **8** (0.532ml, 3.18mmol) en DMF (6ml) se le añadió K_2CO_3 (0.46g, 3.33mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1 g de Int. **86** (100%).



20 b- **Síntesis de Int. 87:**

25 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **86** (0.296 g, 0.896 mmol), BisPin (0.455 g, 1.79 mmol), KOAc (0.264 g, 2.69 mmol) en DME (5 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (22 mg, 0.027mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La mezcla se calentó a $100^\circ C$ durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo (644 mg) se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 50g Merck, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 370 mg de Int. **87** (100%).

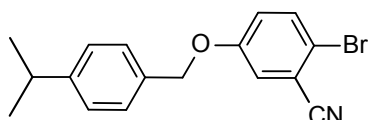


c- **Síntesis de Co. 26:**

30 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.17 g, 0.58 mmol), **87** (0.371 g, 0.86 mmol), K_3PO_4 (0.516 g, 2.43 mmol) en 1,4-dioxano (2.72 ml) y H_2O (0.91 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (34 mg, 0.122

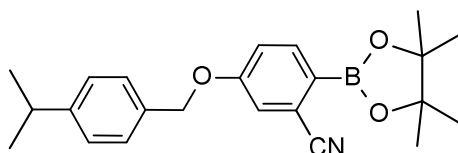
mmol) y Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.061 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 332 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40µm 50g Merck, fase móvil: NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 85 mg que se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 84 mg de **Co. 26** (31%). p.f.: 235°C (dsc).

Ejemplo A32: Preparación de Co. 27



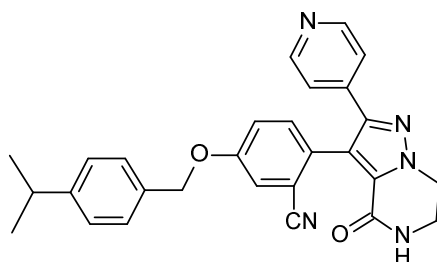
10 a- Síntesis de Int. 88:

Una sol. de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (6.29 g, 31.8 mmol) en ACN (90 ml) y DMF (10 ml) se trató con K₂CO₃ (4.83 g, 34.9 mmol) y **8** (7.11 g, 33.4 mmol) a t.a.. La m.r. se agitó durante 18 h a TA. Después, se añadieron agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 11.4 g del Int. **88**, sólido de color blanco (cuant.).



20 b- Síntesis de Int. 89:

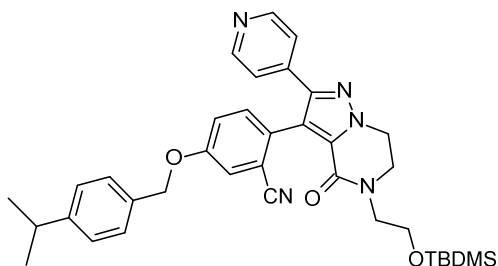
Una mezcla de **88** (4.72 g, 14.3 mmol), BisPin (5.45 g, 21.4 mmol) y KOAc (4.21 g, 42.9 mmol) en DME (90 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (1.17 g, 1.43 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó a 100°C durante 18 h. La m.r. se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y sol. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 9.09 g de un sólido de color negro. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 220 g, Grace, gradiente de fase móvil: heptano 100% a EtOAc 30%, heptano 70%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.26 g de Int. **89**, sólido de color blanco (60%).



30 c- Síntesis de Co. 27:

Una sol. de **4** (0.8 g, 2.73 mmol), **89** (1.85 g, 4.91 mmol) y Cs₂CO₃ (2.22 g, 6.82 mmol) en DMF (16 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.315 g, 0.273 mmol) y se purgó de nuevo la mezcla con N₂ y se agitó a 150°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se diluyó con una sol. de DCM/MeOH (95/5) y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 1.85 g de un sólido pegajoso de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 85%, MeOH 15%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 333 mg de un sólido de color amarillo. Este sólido se trituró con pentano. Se retiró el disolvente al vacío y el sólido restante se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 40 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Se combinaron las fracciones y se evaporaron al vacío para dar 180 mg de un sólido de color amarillo pálido que se cristalizó a partir de una mezcla de Et₂O/EtOH (3/1). Se retiraron los disolventes, y el sólido restante se trituró con Et₂O. El sólido se filtró y se secó para dar 135 mg de **Co. 27**, sólido de color amarillo pálido (11%). p.f.: 268 °C (CDB)

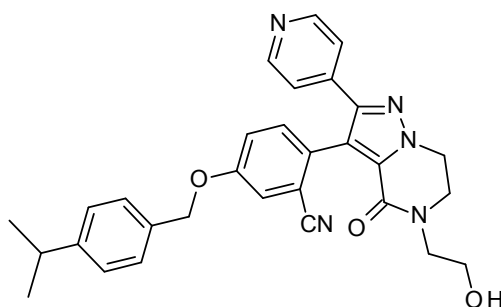
Ejemplo A33: Preparación de Co. 28



a- **Síntesis de Int. 90:**

Una sol. de **28** (1.20 g, 2.66 mmol), **89** (1.81 g, 4.79 mmol) y Cs_2CO_3 (2.17 g, 6.65 mmol) en DMF (16 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.307 g, 0.266 mmol) y se purgó de nuevo la mezcla con N_2 y se agitó a 150°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijo]. Después, se añadieron **89** adicional (1.00 g, 2.66 mmol), Cs_2CO_3 (0.866 g, 2.66 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.154 g, 0.133 mmol) y se purgó de nuevo la mezcla con N_2 y se agitó a 150°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 15 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se concentró al vacío, y después se diluyó con una sol. de DCM/MeOH (95/5) y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar 3.69 g de un sólido pegajoso de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 97%, MeOH 3%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 510 mg de Int. **90**, aceite de color amarillo con una pureza del 70%. Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.

15

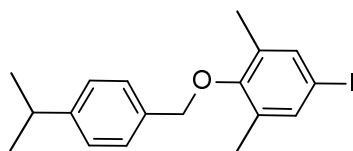


b- **Síntesis de Co. 28:**

Se añadió TBAF (0.580 ml, 0.580 mmol) a una sol. agitada de **90** (510 mg, 0.574 mmol) en THF (5 ml) a 0°C , y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (96:4). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (790 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 30 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 231 mg de un sólido de color blanco. Este sólido se solubilizó en MeOH (1 ml). Se dejó evaporar el disolvente lentamente para dar 230 mg de **Co. 28**, sólido cristalino de color blanco (79%). p.f.: 185°C (DSC).

25

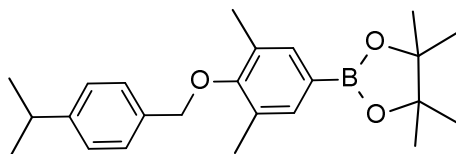
Ejemplo A34: Preparación de Co. 29 :



a- **Síntesis de Int. 91:**

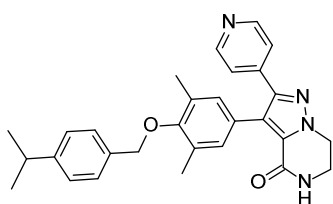
A una sol. de 2,6-dimetil-4-yodofenol (2.48 g, 10 mmol), **8** (1.76 ml, 10.5 mmol) en ACN (25 ml) se le añadió K_2CO_3 (1.52 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.43 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 50g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.5 g de Int. **91** (66%).

35



b- Síntesis de Int. 92:

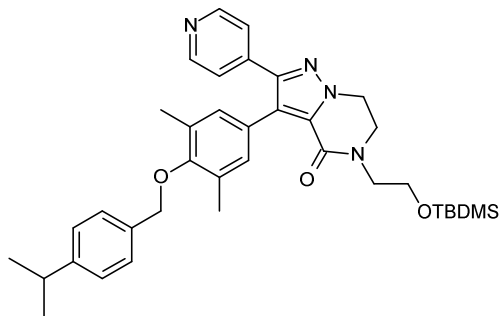
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **91** (2.45 g, 6.44 mmol), BisPin (2.45 g, 9.66 mmol), KOAc (1.89 g, 19.3 mmol) en DME (25 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.158 g, 0.193 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 4.09 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40µm 90g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad hasta 2.43g de Int. **92** (rendimiento 99%; pureza 75%). Se usó el producto como tal para la siguiente etapa de reacción.



c- Síntesis de Co. 29:

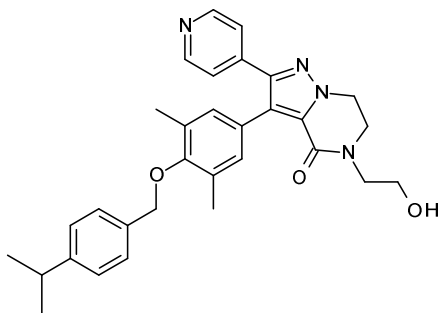
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.4 g, 1.37 mmol), **92** (0.843 g, 1.77 mmol), K₃PO₄ (1.21 g, 5.72 mmol) en 1,4-dioxano (6.4 ml) y H₂O (2.13 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (112 mg, 0.14 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.16 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g Merck, fase móvil: NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/97/3). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 475 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 443 mg de **Co. 29** (70%) p.f.: 260°C (dsc)

Ejemplo A35: Preparación de Co. 30



a- Síntesis de Int. 93:

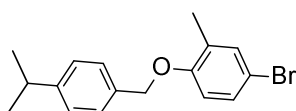
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.6 g, 1.33 mmol), **92** (0.758 g, 1.6 mmol), K₃PO₄ (1.13 g, 5.3 mmol) en 1,4-dioxano (5.84 ml) y H₂O (2 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (109 mg, 0.13 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (dos veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.39 g de un aceite. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40 g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1.) Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 111 mg de **93** y 648mg de un 2º residuo. El 2º residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30µm, 40g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 588 mg de **93**. Se combinaron ambas fracciones para dar 699mg de Int. **93** (84%).



b- Síntesis de Co. 30:

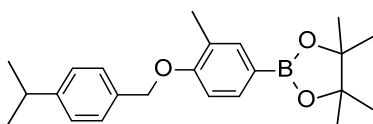
5 Se añadió gota a gota TBAF (1.44 ml, 1.44 mmol) a una sol. de **93** (0.752 g, 1.2 mmol) en THF (12 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 626 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 317 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 218 mg de **Co. 30** (35%) p.f.: 170°C (dsc).

10 Ejemplo A36: Preparación de Co. 31



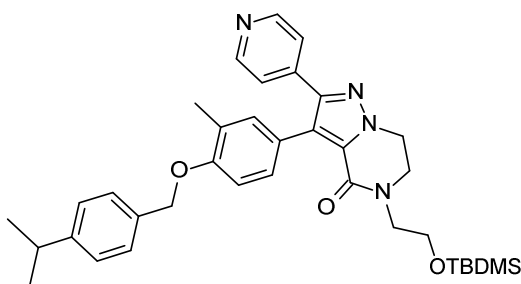
a- Síntesis de Int. 94:

15 A una sol. de 4-bromo-2-metilfenol (2.5g, 13.4mmol), **8** (2.35ml, 14mmol) en ACN (25ml) se le añadió K₂CO₃ (2.03g, 14.7mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 4.33g de Int. **94** (100%).



b- Síntesis de Int. 95:

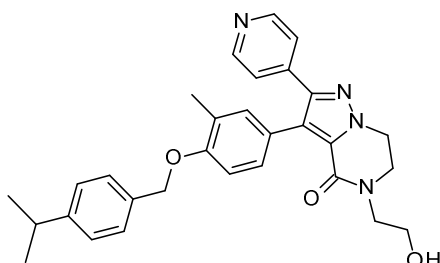
20 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **94** (3 g, 9.4 mmol), BisPin (3.58 g, 14 mmol), KOAc (2.77 g, 28.2 mmol) en DME (30 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.230 g, 0.282 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 6g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 90g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 1.34 g de una primera fracción y 1.11 g de una segunda fracción. Ambas fracciones se purificaron mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: de 98/2 heptano/EtOAc a 95/5 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 1.46 g de Int. **95** (42%).



30 **c- Síntesis de Int. 96:**

En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.7 g, 1.55 mmol), **95** (0.738 g, 2.02 mmol), K₃PO₄ (1.32 g, 6.2 mmol) en 1,4-dioxano (6.8 ml) y H₂O (2.42 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (127 mg, 0.16

mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.73 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40 g Interchim, fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.2 g de Int. 96 (100%).

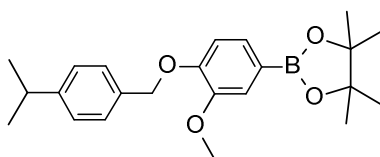


d- Síntesis de Co. 31:

Se añadió gota a gota TBAF (2.36 ml, 2.36 mmol) a una sol. de 96 (1.2 g, 1.96 mmol) en THF (20 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 980 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 24g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 780 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 491 mg de **Co. 31** (50%).

15

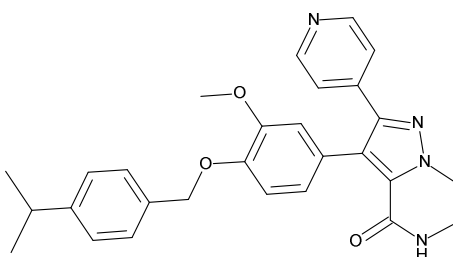
Ejemplo A37: Preparación de Co. 32



a- Síntesis de Int. 97:

Se cargó un matraz con pinacoléster del ácido 4-hidroxi-3-metoxifenil borónico (1.50 g, 6.00 mmol), 6 (1.35 g, 9.00 mmol), difenilfosfinopoliestireno (3.00 g, 9.00 mmol) y DCM (40 ml). Entonces se añadió DBAD (2.07 g, 9.00 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 17 h. Después de filtración sobre una frita de vidrio, el polímero residual se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a heptano 90%, EtOAc 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.61 g de Int. 97, sólido de color blanco (70%).

25

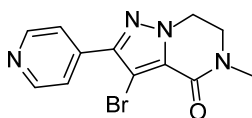


b- Síntesis de Co. 32:

En un tubo Schlenk, una mezcla de 4 (250 mg, 0.853 mmol), 97 (815 mg, 2.13 mmol), K₃PO₄ (724 mg, 3.41 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (2 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron Pd(OAc)₂ (19 mg, 85.3 µmol) y PCy₃ (48 mg, 171 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo Schlenk se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La mezcla en bruto después se diluyó en DCM y se lavó con agua (2x 20ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g Merck, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a DCM 95%, MeOH 5%) para dar 330 mg de **Co. 32**, sólido de color blanco (83%). p.f.: 187 °C (DSC).

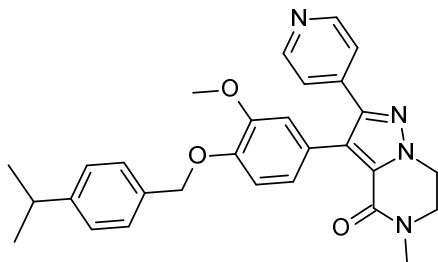
35

Ejemplo A38: Preparación de Co. 33



a- **Síntesis de Int. 98:**

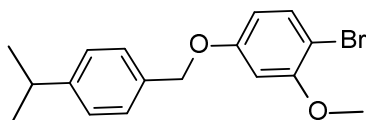
Se añadió NaH (60%) (655 mg, 216.4 mmol) a una suspensión de **4** (4.00 g, 13.6 mmol) en DMSO (50 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió MeI (1020 µl, 16.4 mmol) y se agitó la mezcla durante 2h.
 5 Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 5.00 g de Int. **98**, sólido de color amarillo (cuant.).



b- **Síntesis de Co. 33:**

10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **98** (154 mg, 501 µmol), **97** (766 mg, 2.00 mmol), K₃PO₄ (425 mg, 2.00 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (28 mg, 100 µmol) y Pd(OAc)₂ (11 mg, 50.1 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17 h a 100°C. El material en bruto se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 874 mg de un aceite de color negro. El aceite de color negro se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 200 mg de un sólido de color blanco que se trituró con Et₂O, se retiró por filtración y se secó para dar 196 mg de **Co. 33**, sólido de color blanco (83%). p.f.: 151°C (DSC).

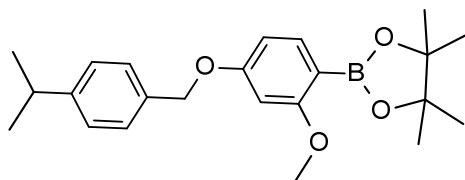
20 Ejemplo A39: Preparación de Co. 34



a- **Síntesis de Int. 99:**

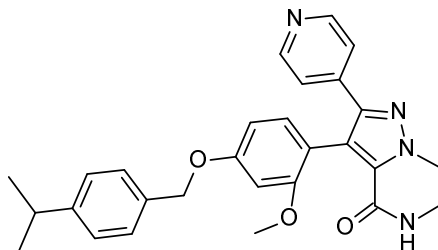
25 En atmósfera de N₂, una sol. de 4-bromo-3-metoxifenol (4.00 g, 19.7 mmol) en ACN (19 ml) se trató con K₂CO₃ (3.00 g, 21.7 mmol) y **8** (3.63 ml, 21.7 mmol) y la m.r. se agitó durante 18 h a t.a. y después se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 7.99 g de un aceite de color amarillo. Este aceite se diluyó en Et₂O y se lavó con salmuera (3x50ml), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 6.8 g de Int. **99**, aceite de color amarillo (cuant.).

30



b- **Síntesis de Int. 100:**

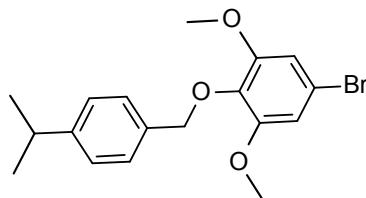
35 Una mezcla de **99** (5.57 g, 16.6 mmol) en THF seco (70 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió nBuLi 1.6N en hexano (11.4 ml, 18.3 mmol) a -78°C y se agitó la m.r. 2h a -78°C. Se añadió pinacoléster del ácido isopropoxiborónico (3.8 ml, 18.3 mmol) a -78°C y se agitó la m.r. durante 3h a -78°C. La sol. se diluyó en DCM y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 7.7 g de aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 30 g Merck, fase móvil: heptano 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 6.6 g de Int. **100** (cuant.).



c- **Síntesis de Co. 34:**

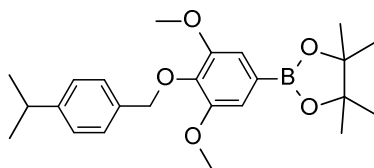
5 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **4** (500 mg, 1.71 mmol), **100** (1.63 g, 4.26 mmol), K_3PO_4 (1.45 g, 6.82 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (2.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (96 mg, 341 μ mol) y $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 171 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 18h a $100^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.20 g de un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 205 mg de un sólido de color blanco. El sólido se trituró en pentano y se evaporó al vacío para dar 175 mg de **Co. 34**, sólido de color blanco (16%). p.f.: $276^\circ C$ (DSC).

Ejemplo A40: Preparación de Co. 35



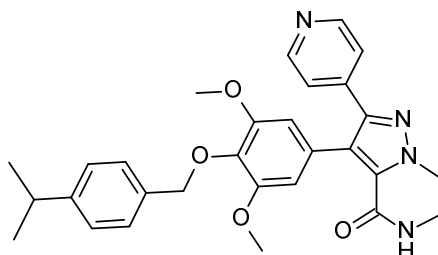
15 a- **Síntesis de Int. 101:**

A una sol. de 4-bromo-2,6-dimetoxifenol (2 g, 8.6 mmol), **8** (1.5 ml, 9 mmol) en ACN (25 ml) se le añadió K_2CO_3 (1.31 g, 9.4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y el producto se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.37 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). La fracción se recogió y se evaporó a sequedad para dar 2.82 g que se purificó de nuevo mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: 95/5 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.82 g de Int. **101** (58%).



25 b- **Síntesis de Int. 102:**

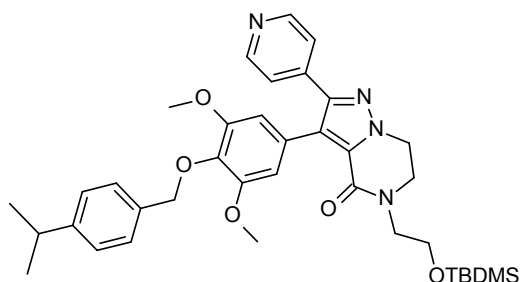
30 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **101** (1.82 g, 4.98 mmol), BisPin (1.9 g, 7.47 mmol), KOAc (1.47 g, 14.9 mmol) en DME (20 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.122 g, 0.15 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La mezcla se calentó a $100^\circ C$ durante toda la noche. Se añadieron EtOAc y agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.05 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). La fracción pura se recogió y se evaporó a sequedad para dar 1.79 g de Int. **102** (87%; 80% de pureza). El producto se usó tal cual para la etapa siguiente.



c- **Síntesis de Co. 35:**

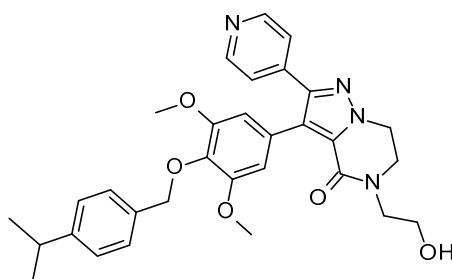
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.02 mmol), **102** (0.686 g, 1.33 mmol), K_3PO_4 (0.911 g, 4.29 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (84 mg, 0.1 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 759 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: irregular 15-40 μm 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a NH_4OH al 0.1%, 95% DCM, 5% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 290 mg que se cristalizaron en Et_2O , se filtraron y se secaron para dar 255 mg de **Co. 35** (50%). p.f.: $192^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A41: Preparación de Co. 36



a- **Síntesis de Int. 103:**

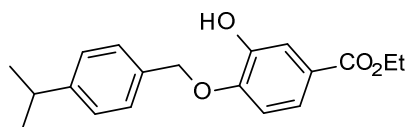
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.7 g, 1.55 mmol), **102** (0.96 g, 1.86 mmol), K_3PO_4 (1.32 g, 6.2 mmol) en 1,4-dioxano (6.8 ml) y H_2O (2.42 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (127 mg, 0.16 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a $80^\circ C$ durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.3 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 40 g Interchim, fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 0.538 g de Int. **103** (53%).



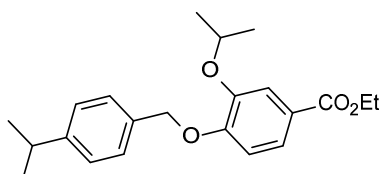
b- **Síntesis de Co. 36:**

Se añadió gota a gota TBAF (0.93 ml, 0.93 mmol) a una sol. de **103** (509 mg, 0.775 mmol) en THF (8 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 463 mg de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad. El residuo (330 mg) se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 303 mg de **Co. 36** (72%). p.f.: $176^\circ C$ (dsc).

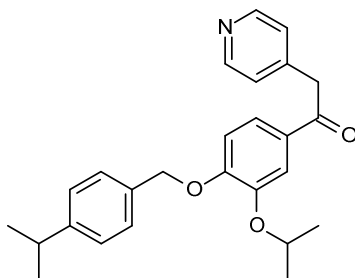
Ejemplo A42: Preparación de Co. 37

**a- Síntesis de Int. 104:**

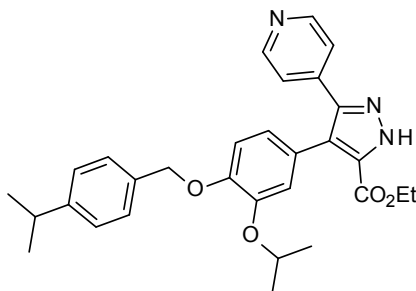
5 Se añadió DBAD (7.6 g, 33 mmol) a una sol. de etil-3,4-dihidroxi benzoato (4 g, 22 mmol), PPh₃ sop. (10.3 g, 33 mmol), **6** (4 ml, 26.3 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 14.2 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45µm 450g MATREX, fase móvil: 85% heptano, 15% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.2g de Int. **104** (32%).

**b- Síntesis de Int. 105:**

10 Una solución de **104** (1.5 g, 4.8 mmol), 2-bromopropano (0.5 ml, 5.2 mmol), K₂CO₃ (1 g, 7.1 mmol) en ACN (20ml) se agitó a 80°C durante 18h. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45µm 450g MATREX, fase móvil: 85% heptano, 15% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.1g de Int. **105** (65%).

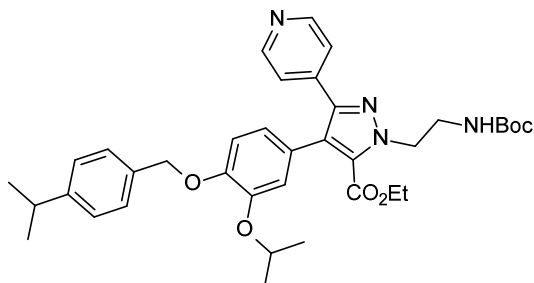
**c- Síntesis de Int. 106:**

20 Una sol. de **105** (1 g, 2.8 mmol) y 4-picolina (0.3 ml, 3.1 mmol) en THF seco (30 ml) se trató con LiHMDS (5.6 ml, 5.6 mmol) a 0°C (adición durante 10 min). Después de agitar durante 1h a 0°C, se dejó calentar la reacción hasta t.a. y se agitó durante un fin de semana. La reacción se inactivó con una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (50ml). Se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO₄, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 20-45µm 80g MATREX, fase móvil: 95/5/0.1 DCM/MeOH/NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 900 mg de Int. **106** (80%).

**d- Síntesis de Int. 107:**

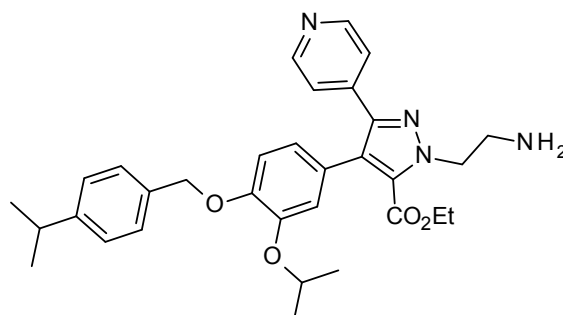
30 A una suspensión de **106** (900 mg, 2.23 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió DBU (0.33 ml, 2.23 mmol) y diazoacetato de etilo (0.4 ml, 3.8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y

se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g Grace, fase móvil: 97/3 DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 460 mg de Int. **107** (41%, polvo de color beis).



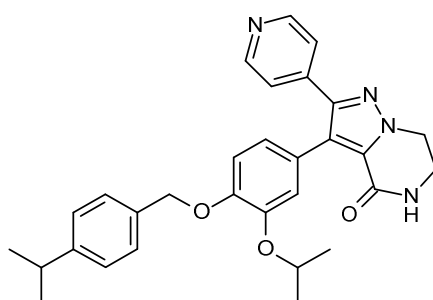
5 **e- Síntesis de Int. 108:**

A una mezcla de **107** (460 mg, 0.921 mmol), Boc-glicinol (222 mg, 1.4 mmol) y PPh_3 sop. (362 mg, 1.4 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió DBAD (318 mg, 1.4 mmol). La mezcla se agitó durante 4h a t.a. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 1.4 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 300g Merck, fase móvil: 59% heptano, 6% MeOH, 35% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 320 mg de Int. **108** (54%).



15 **f- Síntesis de Int. 109:**

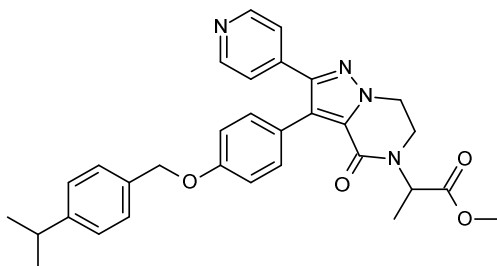
Una solución de **108** (250 mg, 0.39 mmol) y HCl 3N (0.65 ml, 1.9 mmol) en ACN (5ml) se agitó a 80°C durante 2h. Se añadieron K_2CO_3 10% y EtOAc y se extrajo la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 250 mg de Int. **109** (100%).



20 **g- Síntesis de Co. 37:**

A una sol. de **109** (250 mg, 0.46 mmol) in MeOH (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (750 mg, 2.3 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. Se filtró la mezcla, el sólido de color blanco se recogió, se lavó con Et_2O y se secó para dar 138 mg. El sólido se recogió en H_2O y DCM y se extrajo. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO_4 , se separó por filtración y evaporó. El residuo se recogió en Et_2O , el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 97 mg de **Co. 37** (42%). p.f.: 206°C (dsc).

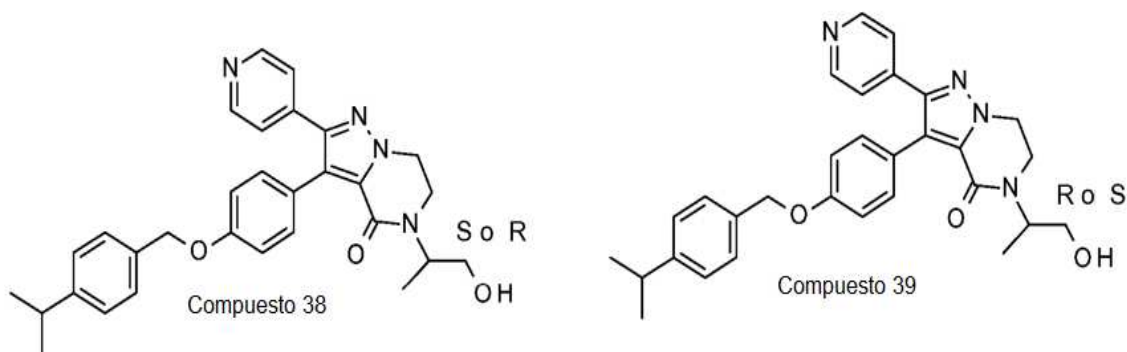
25 Ejemplo A43: Preparación de Co. 38 y Co. 39



a- **Síntesis de Int. 120:**

Se añadió NaH al 60% (274 mg, 6.8 mmol) lentamente a una suspensión de Co. 1 (2 g, 4.6 mmol) en DMSO seco (40 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Después, se añadió metil-2-bromopropionato (1.02 ml, 9.1 mmol) y la mezcla final se agitó durante 20h. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2.6 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (80g de SiOH 30µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.47 g de Int. **120** (100%).

b- **Síntesis de Co. 38 y Co. 39:**

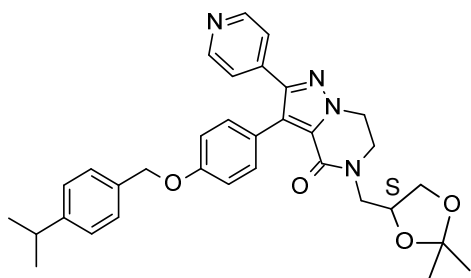


Se añadió **120** (2.47 g, 4.7 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a una suspensión de LAH (268 mg, 7.06 mmol) en THF (30 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1.5h. Se añadió gota a gota agua helada y después se añadió DCM. Se filtró la mezcla y el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2.6 g que se purificaron mediante LC prep. (80g de SiOH irregular 30µm Interchim, gradiente de 100% DCM a 95% DCM 5% CH₃OH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 0.467g de un residuo. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: AMINO, 6 µm, 150x21.2 mm); fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 290 mg que se purificaron mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IC 5µm 250x20mm), fase móvil: 60% CO₂, 40% iPrOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 130 mg de un primer residuo y 130 mg de un segundo residuo. El primer residuo se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 97 mg de **Co. 39** (4%). p.f.: 144°C (dsc). El segundo se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 100 mg de **Co. 38** (4%). p.f.: 144°C (dsc).

Co. 39: [α]_D: +19.74 ° (589 nm, c 0.309 p/v %, DMF, 20 °C);

Co. 38: [α]_D: -18.36 ° (589 nm, c 0.305% p/v, DMF, 20 °C).

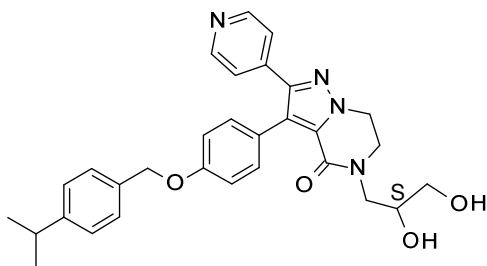
Ejemplo A44: Preparación de Co. 40



5 Se añadió NaH al 60% (0.82 g, 20.5 mmol) a Co. 1 (6 g, 13.7 mmol) en DMF (160 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió P-toluenosulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (5.9 g, 20.5 mmol) en porciones y se agitó durante 15h. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 14g que se purificaron mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45µm 450g MATREX, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, DCM al 98% y MeOH al 2%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 4.4 g de un residuo (58%). Una parte del residuo se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 258 mg de **Co. 40** (S).

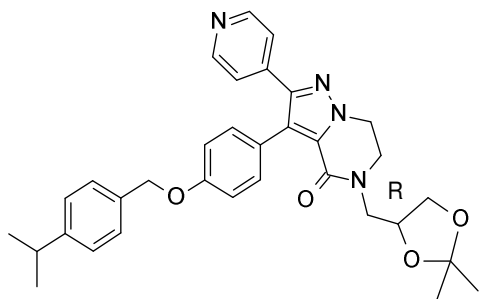
p.f.: 113°C (dsc); [α]_D: -16.95° (589 nm, c 0.295 p/v %, meOH, 20 °C).

15 Ejemplo A45: Preparación de Co. 41



20 Se calentaron **Co. 40** (3.7 g, 6.7 mmol), HCl 3N (11.1 ml, 33.5 mmol) en 1,4-dioxano (140 ml) a 80°C durante 0.5h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (80g de SiOH 30 µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% CH₃OH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar un residuo que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 2.97 g de **Co. 41** (S) (87%). p.f.: 191°C (dsc); [α]_D: -18.85° (589 nm, c 0.2705% p/v, DMF, 20 °C)

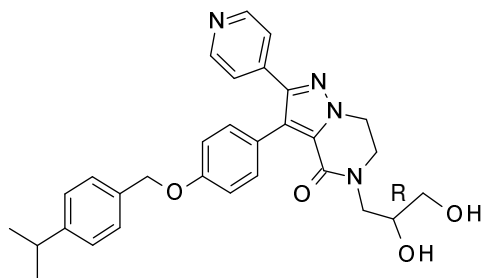
25 Ejemplo A46: Preparación de Co. 42



30 Se añadió NaH al 60% (0.684 g, 17.1 mmol) a Co. 1 (5 g, 11.4 mmol) en DMF (125 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió P-toluenosulfonato de (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (4.9 g, 17.1 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y se agitó durante 15 h a t.a. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 9.7g que se purificaron mediante LC prep. (120 g de gel de sílice 30µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% CH₃OH 0.1% NH₄OH). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.12 g de un primer residuo y 2.1 g de un segundo residuo. El

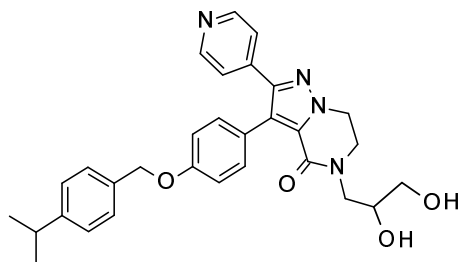
segundo residuo se purificó mediante LC prep. (80g de gel de sílice 30µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% CH₃OH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 1.58 g de un residuo. El primer residuo y el último se juntaron para dar 3.7g de Co. 42 (59%). Una parte de Co. 42 se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 250 mg de **Co. 42** (R). p.f.: 114°C (dsc); [α]_D: +9.98 ° (589 nm, c 0.2405 p/v %, meOH, 20 °C).

Ejemplo A47: Preparación de Co. 43



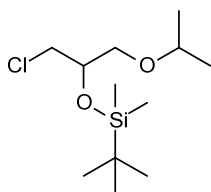
Se calentaron **Co. 42** (3.17 g, 5.7 mmol), HCl 3N (9.6 ml, 28.7 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) a 80°C durante 1h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.36 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (80g de SiOH 30 µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% CH₃OH, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 2.76 g de un residuo que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 2.56 g de **Co. 43** (R) (87%). p.f.: 190 °C (dsc); [α]_D: +17.39 ° (589 nm, c 0.2875% p/v, DMF, 20 °C).

Ejemplo A48: Preparación de Co. 44



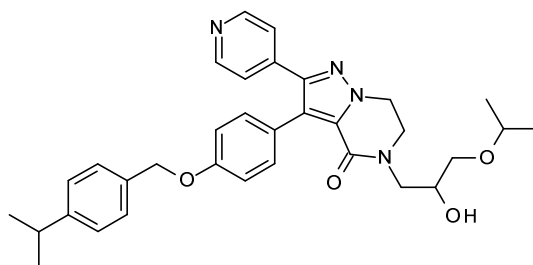
Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.4 g, 0.91 mmol) en DMSO seco (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió 3-bromo-1,2-propanodiol (88 µl, 1.0 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la mezcla, se disolvió en DCM con CH₃OH. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 530 mg de un residuo. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25g, Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 96/4/0.1 a 92/8/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar aceite incoloro. Este aceite se recogió en Et₂O y se trituró. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 294 mg de **Co. 44**, sólido de color blanco (63%). p.f.: 192°C (dsc).

Ejemplo A49: Preparación de Co. 45



a- Síntesis de Int. 121:

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0.44 g, 2.9 mmol) a una sol. de 1-cloro-3-isopropoxi-2-propanol (0.3 g, 1.9 mmol) e imidazol (0.4 g, 5.8 mmol) en DCM (19 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.5 g de Int. **121**, aceite incoloro (pureza del 70%), usada tal cual para la etapa siguiente.

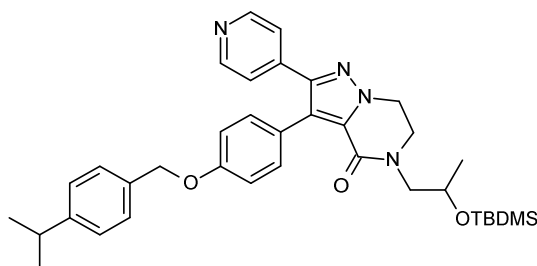


b- Síntesis de Co. 45:

5 Se añadió NaH al 60% (71 mg, 1.8 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.52 g, 1.2 mmol) en DMF seco (7.1 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió **121** (500 mg, 1.3 mmol) en DMF seco (4 ml) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó (5x) con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.4 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Sunfire 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 71% heptano, 1% MeOH (+10% NH₄OH), 28% EtOAc a 20% MeOH (+10% NH₄OH), 80% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 72 mg que se recogieron en Et₂O y se trituraron. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 45 mg de **Co. 45**, sólido de color blanco (7%). p.f.: 148°C (dsc).

Ejemplo A50: Preparación de Co. 46 y Co. 47

15

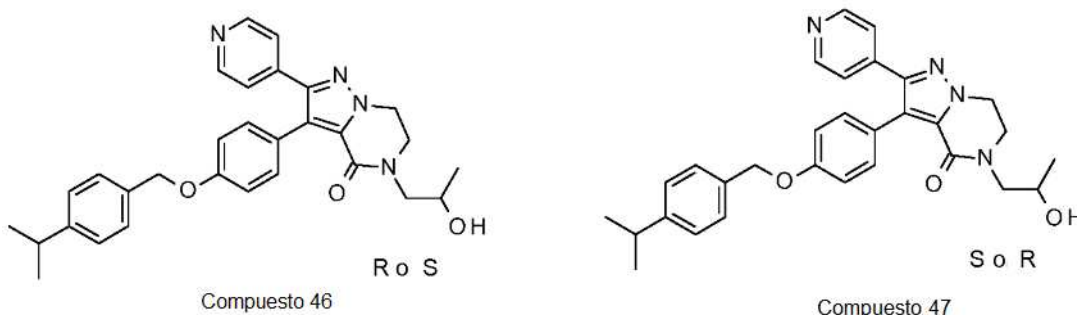


a- Síntesis de Int. 122:

20 Se añadió NaH al 60% (137 mg, 3.4 mmol) a una sol. de Co. 1 (1 g, 2.28 mmol) en DMSO (20 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. se añadió (2-Bromo-1-metiletoxi)(1,1-dimetiletil)dimetil silano (0.87 g, 3.4 mmol) y se agitó la m.r. durante 3 días. La mezcla se vertió en agua, K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar 1.21 g. El residuo se recogió en DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.1 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (25g de SiOH 30µm Interchim, fase móvil: DCM 100% a 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.68 g de Int. **122** (49%).

25

b- Síntesis de Co. 46 y Co. 47:



30 Se añadió gota a gota TBAF (1.49 ml, 1.49 mmol) a una sol. de **122** (0.76 g, 1.24 mmol) en THF (7 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 15h. La mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (25g de SiOH 30µm Interchim, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 0.47 g de Co. racémico. Este Co. racémico y 0.53g de otro lote se juntaron para dar 1g de Co. racémico que se purificó mediante SFC quiral sobre (Chiralpak IC 5µm 250x20mm), fase móvil (50% CO₂, 50% iPrOH). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 485

35

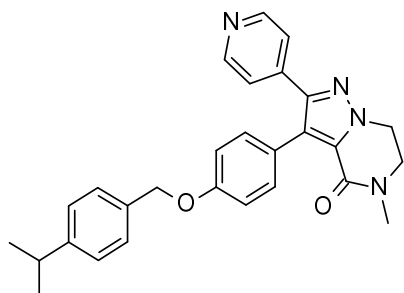
5 mg de un primer enantiómero y 467 mg de un segundo enantiómero. El primero se purificó de nuevo mediante SFC acquiral sobre (Amino 6 μ m 150x21.2mm), fase móvil (80% CO₂, 20% MeOH). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 340 mg del primer enantiómero que se cristalizó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 288 mg de **Co. 46** (rendimiento global: 13%). p.f.: 177°C (dsc). El segundo enantiómero (467 mg) se cristalizó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 395 mg de **Co. 47** (rendimiento global: 17%). p.f.: 177°C (dsc).

Co. 46: [α]_D: -27.34 ° (589 nm, c 0.256 p/v %, DMF, 20 °C);

Co. 47: [α]_D: +27.06 ° (589 nm, c 0.3585% p/v, DMF, 20 °C).

10

Ejemplo A51: Preparación de Co. 48

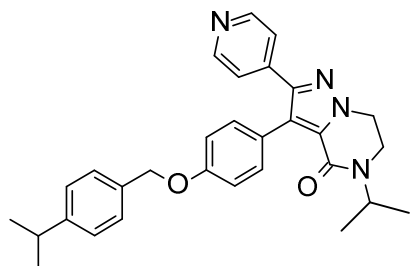


15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **98** (250 mg, 0.81 mmol), **5** (1.15 g, 3.26 mmol), K₃PO₄ (724 mg, 3.41 mmol) en 1,4-dioxano (3.8 ml) y H₂O (1.3 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (48 mg, 0.171 mmol) y Pd(OAc)₂ (19 mg, 0.085 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17h a 100°C. El material en bruto se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (2x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.10 g de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 270 mg de **Co. 48**, sólido de color blanco (73%). p.f.: 155°C (dsc).

20

Ejemplo A52: Preparación de Co. 49

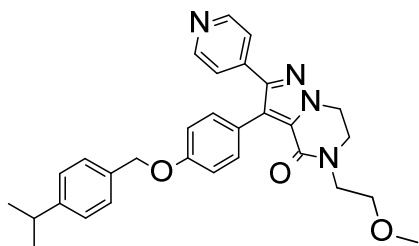
25



30 Se añadió NaH al 60% (41 mg, 1 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.3 g, 0.68 mmol) en DMSO (4 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió 2-yodopropano (0.137 ml, 1.4 mmol) y se agitó durante 17 h. Se añadió agua, se filtró la mezcla y se lavó con agua. El residuo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.34 g que se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 12g 35-40 μ m GraceResolvTM, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 203 mg de Co. 49 (62%). Este lote se juntó con otro (125mg) y se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 289 mg de **Co. 49** (rendimiento global 44%). p.f.: 168°C (dsc).

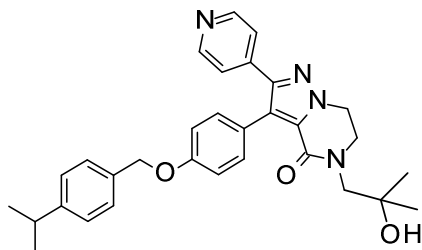
35

Ejemplo A53: Preparación de Co. 50



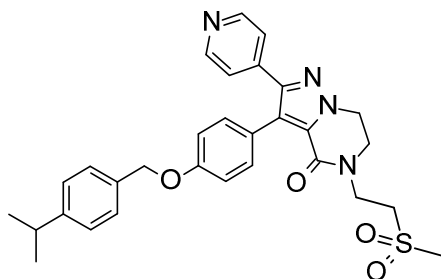
5 Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.4 g, 0.91 mmol) en DMSO seco (5ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió metil éter de 2-bromo etilo (94 µl, 1.0 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, después se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 580 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 25 g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/ MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 390 mg de aceite incoloro. Este aceite se recogió en Et₂O y se filtró el sólido formado y se secó para dar 360 mg de **Co. 50**, sólido de color blanco (79%). p.f.: 167°C (dsc).

Ejemplo A54: Preparación de Co. 51



15 Se añadió NaH al 60% (0.34 g, 8.6 mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 1** (2.5 g, 5.7 mmol) en DMSO seco (31 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió 1-cloro-2-metil-2-propanol (0.66 ml, 6.3 mmol) y se agitó la m.r. durante durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, después se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 2.9 g, sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm, 300g MERCK, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, DCM al 98% y MeOH al 2%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 290 mg de 2.1g de Co. 1 y **Co. 51**, sólido de color blanco (10%). p.f. : 211°C (dsc).

Ejemplo A55: Preparación de Co. 52

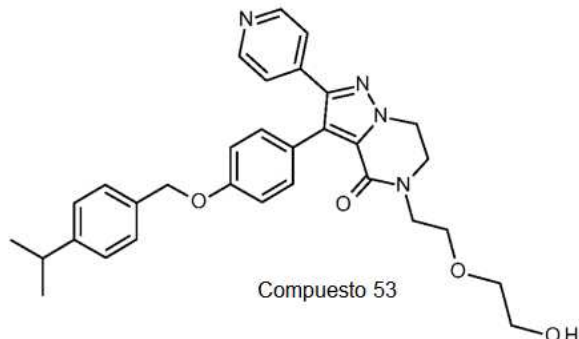
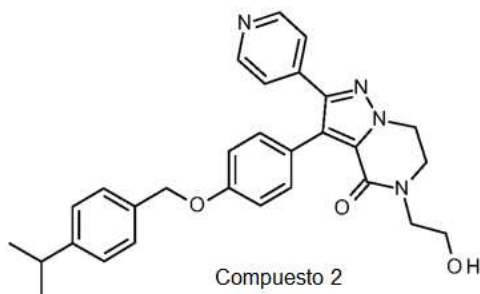


30 Se añadió NaH al 60% (53 mg, 1.3 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.39 g, 0.89 mmol) en DMSO seco (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió 2-bromoetil-metilsulfona (183 mg, 0.98 mmol) y se agitó la m.r. durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, después se disolvió en DCM y MeOH, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 780 mg, sólido de color beis. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25 g, Interchim, fase móvil: DCM al 97%, MeOH al 3%, NH₄OH al 0.1%). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 450 mg de un aceite incoloro. El residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a NH₄OH/DCM/MeOH 0.8/92/8). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente.

El sólido de color blanco obtenido se trituro en Et₂O, se filtró y se secó para dar 245 mg de **Co. 52**, polvo de color blanco (51%). p.f.: 219°C (dsc).

Ejemplo A56: Preparación de Co. 2 y Co. 53

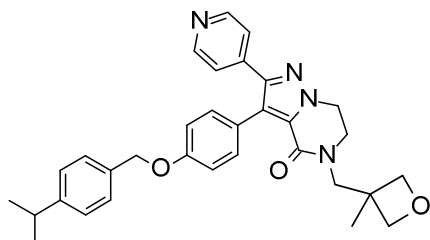
5



Se añadió gota a gota TBAF (23.3 ml, 23.3 mmol) a una sol. de **27** (11.58 g, 19.4 mmol) en THF (100 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 15h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 18 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (330g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 8.76 g (94%). Se purificó otro lote (4 g) mediante LC prep. (120g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 96% DCM 4% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 3.11 g de un residuo. Ambos residuos (8.76 g y 3.11 g) se juntaron y dieron 11.8 g que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 10.64 g de una mezcla (mayoría de Co. 2 y un 8% de Co. 53). Esta mezcla se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6µm 150x21.2mm, fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 9.5 g de Co. 2 y 0.81 g de un residuo. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6µm 150x21.2mm, fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 641 mg que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 557 mg de **Co. 53**. p.f.: 121°C (dsc).

10
15
20

Ejemplo A57: Preparación de Co. 54

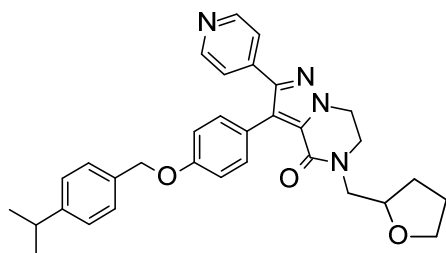


25

Se añadió NaH al 60% (54.7 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.4 g, 0.9 mmol) en DMSO (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió 2-(clorometil)-2-metil-1,3-epoxipropano (0.12 ml, 1 mmol) y se agitó la m.r. durante 24h. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble. La fracción insoluble se disolvió en DCM y MeOH, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 0.49 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (Sílice Stability 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de: NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 1/90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar un residuo (272 mg) que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 256 mg de producto (impurezas residuales). El producto (256mg) se recogió con MeOH, se filtró y se secó para dar 221mg de **Co. 54** (46%). p.f.: 204°C (dsc).

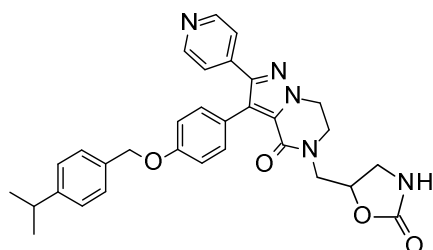
30
35

Ejemplo A58: Preparación de Co. 55



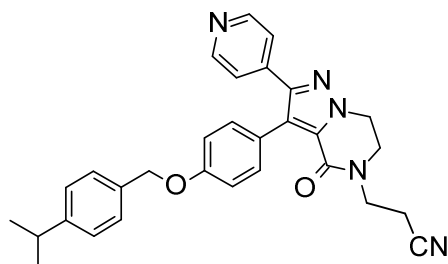
5 Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 1** (0.4 g, 0.91 mmol) en DMF seco (5.5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió bromuro de tetrahidrofurfurilo (0.18 g, 1.0 mmol) y después se agitó la m.r. durante toda la noche. Se añadió agua y se diluyó la mezcla con 150 ml de EtOAc y se lavó 4x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo (0.55g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 12 g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 195 mg de un sólido de color blanco. Esta fracción se purificó de nuevo mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Sunfire 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 71% heptano, 1% MeOH, 28% EtOAc a 20% MeOH, 80% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 150 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 90 mg de **Co. 55**, sólido de color blanco (19%). p.f.: 165°C (dsc).

15 Ejemplo A59: Preparación de Co. 56



20 Se añadió NaH al 60% (82 mg, 0.21 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.60 g, 1.4 mmol) en DMF seco (8.0 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió N-(2-oxiranil-metil) carbamato de terc-butilo (355mg, 2.1mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1.13g. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g Merck, gradiente de fase móvil: de 42% heptano, 8% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc a 40% heptano, 10% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 390 mg de Co. 1 y 27 mg de un residuo de polvo de color blanco. El residuo se recogió en Et₂O, se trituró y el sólido de color blanco formado se filtró y secó para dar 17 mg de **Co. 56** (2.3%).

25 Ejemplo A60: Preparación de Co. 57

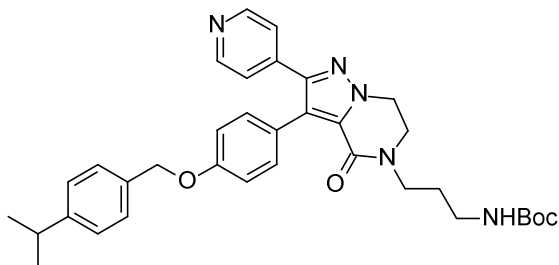


30 Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 1** (0.40 g, 0.91 mmol) en DMF seco (5.5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió 3-bromopropionitrilo (0.13 g, 1.0 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche a t.a. Se añadió agua y se diluyó la mezcla con 150 ml de EtOAc y se lavó 4x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 0.62 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 12g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 211 mg de aceite

incoloro. Este aceite se trituró en Et₂O. El sólido formado se filtró y se secó para dar 132 mg de **Co. 57**, sólido de color blanco (29%). p.f.: 158°C (dsc).

Ejemplo A61: Preparación de Co. 58a y Co. 58

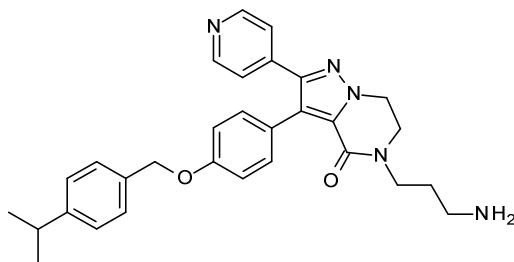
5



a- Síntesis de Co. 58a

Se añadió NaH al 60% (68 mg, 1.7 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.5 g, 1.1 mmol) en DMF seco (7.0ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió N-(3-bromopropil) carbamato de terc-butilo (543 mg, 2.3 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 3x con salmuera, se secó y se concentró para dar 680 mg de **Co. 58a**, sólido de color blanco (100%). El producto se usó tal cual en la etapa siguiente.

10



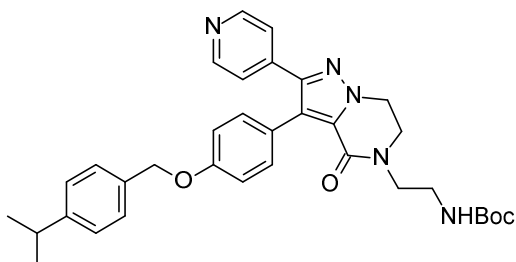
b- Síntesis de Co. 58:

15

Una solución de **Co. 58a** (680 mg, 1.1 mmol), HCl 3N (1.9 ml, 5.7mmol), en ACN (20ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 15 min, se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El residuo (550 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 12 g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 88/12/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 340 mg en forma de un aceite. Este aceite se recogió en Et₂O. El sólido formado se filtró y se secó para dar 192 mg de **Co. 58**, sólido de color blanco (34%).

20

Ejemplo A62: Preparación de Co. 238, Co. 59a y Co. 59



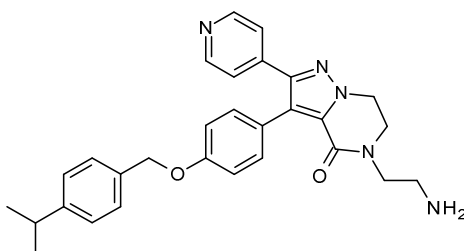
a- Síntesis de Co. 238

25

Se añadió NaH al 60% (0.41 g, 10.3 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (3 g, 6.8 mmol) en DMSO seco (45 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió N-(2-bromoetil) carbamato de terc-butilo (2.3 g, 10.26 mmol) y la m.r. se agitó durante 20h. La mezcla se vertió en agua y se añadió EtOAc. Se filtró la fracción insoluble y se lavó con EtOAc. Se añadió K₂CO₃ al filtrado y la capa orgánica se extrajo, se separó y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2.08 g de un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45μm 450g MATREX, fase móvil: 40% heptano, 10% MeOH, 50% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.2g de **Co. 238** (30%).

30

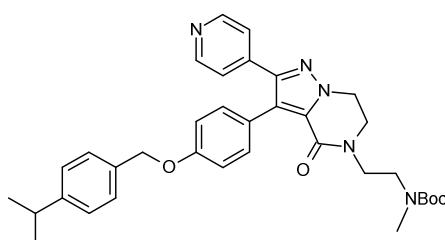
35



b- Síntesis de Co. 59a y Co. 59:

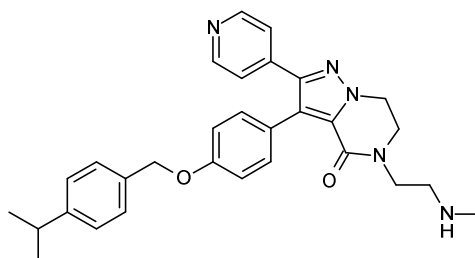
Se calentó **Co. 238** (650 mg, 1.12 mmol), HCl 3N (1.9ml, 5.6mmol) en ACN (20ml) a 70°C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se filtró la fracción insoluble, se lavó con ACN y Et₂O y se secó para dar 379 mg de Co. 59a (sal de HCl; .2 HCl .1.78 H₂O) (58%). Se convirtió parte del Co. 59a en la base libre (Co. 59).

Ejemplo A63: Preparación de Co. 60a y Co. 60



a- Síntesis de Co. 60a

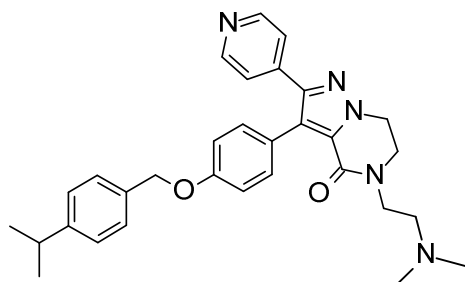
Se añadió NaH al 60% (50.2 mg, 1.3 mmol) a **Co. 238** (487 mg, 0.84 mmol) en DMF (8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió Mel (62.5 µl, 1 mmol) gota a gota y se agitó durante 2.5h. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.7 g) se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH 15µm Interchim, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 96% DCM 4% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 308 mg de **Co. 60a** (62%).



b- Síntesis de Co. 60:

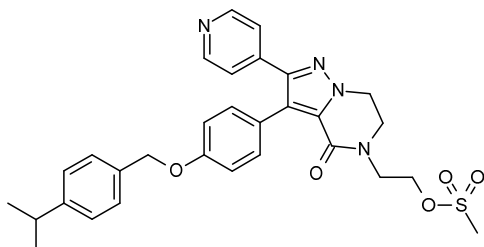
Se calentó **Co. 60a** (308 mg, 0.52 mmol) y HCl 3N (0.86 ml, 2.6 mmol) en ACN (10 ml) a 70°C durante 1.5 h, se enfrió a t.a. y después la mezcla se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (0.22 g) se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6µm 150x21.2mm, fase móvil: 70% CO₂, 30% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 180 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 131 mg de **Co. 60** (51%).

Ejemplo A64: Preparación de Co. 61



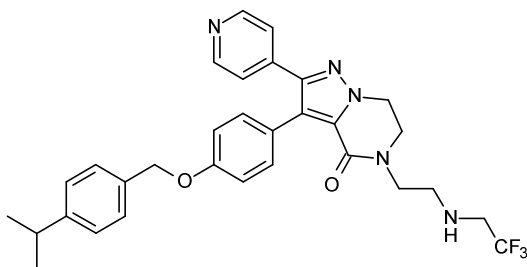
5 Se añadió formaldehído (46.7 μ l, 0.623 mmol) a una sol. de **Co. 59** (100 mg, 0.21 mmol) en DCM (2 ml) y THF (1 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 1h después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 0.415 mmol) y se agitó la m.r. durante 15h. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (103 mg) se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: irregular 15-40 μ m 30g Merck, fase móvil: 1% NH_4OH , 69% tolueno, 30% iPrOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 30mg de **Co. 61** (28%).

10 Ejemplo A65: Preparación de Co. 62



a- **Síntesis de Int. 126:**

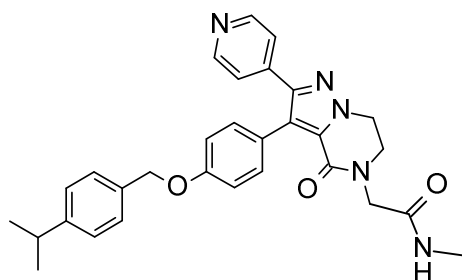
15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (49 μ l, 0.64 mmol) gota a gota a una sol. de **Co. 2** (205 mg, 0.43 mmol) y Et_3N (178 μ l, 1.3 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . La m.r. se agitó a 0°C durante 2h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 280 mg de mezcla de Int. **126**, sólido de color amarillo. El sólido se usó en la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.



20 b- **Síntesis de Co. 62:**

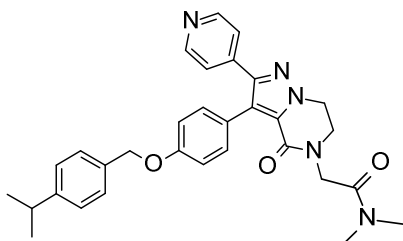
25 En un vial para microondas, una sol. de **126** (225 mg, 0.43 mmol) en 2,2,2-trifluoroetilamina (6.3 ml, 80 mmol) se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se concentró para obtener un residuo (120 mg). Se basificó la capa ac. con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo 3x con DCM, se secó y se concentró. Este residuo se combinó con el residuo anterior (120 mg) para dar 220 mg de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice de estabilidad 5 μ m 150x30.0mm, fase móvil: Gradiente de 100% DCM a $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.9/91/9). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 46 mg de **Co. 62**, sólido de color beis (17%).

30 Ejemplo A66: Preparación de Co. 63



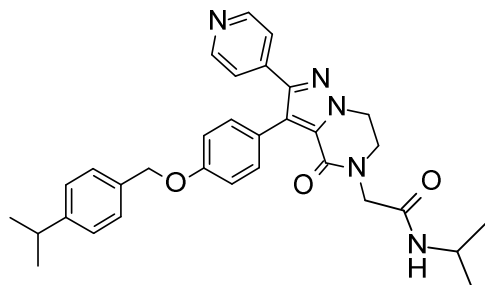
5 Se añadió NaH al 60% (27.4 mg, 0.68 mmol) a una sol. de **Co. 1** (200 mg, 0.46 mmol) en DMSO (4 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió 2-bromo-N-metilacetamida (104 mg, 0.68 mmol) y se agitó durante 15h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (otro lote con 102mg de reactivo inicial, Co. 1 se juntó para su tratamiento final). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.35g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 0.8/92/8). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 290 mg que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 233 mg de **Co. 63**. (rendimiento global: 66%). p.f.: 161°C (dsc).

Ejemplo A67: Preparación de Co. 64



15 Se añadió NaH al 60% (72 mg, 1.8mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 1** (0.52 g, 1.2 mmol) en DMF seco (7.1 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió N,N-dimetilcloroacetamida (0.18 ml, 1.8 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche a t.a. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 25 g, Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.46 g de un aceite incoloro. Este aceite se trituroó en Et₂O. El sólido formado se filtró y se secó para dar 390 mg de **Co. 64**, sólido de color blanco (63%).

25 Ejemplo A68: Preparación de Co. 65

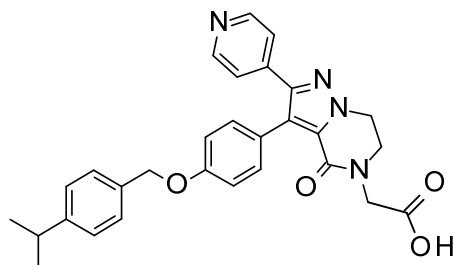


30 Se añadió NaH al 60% (72 mg, 1.8 mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 1** (0.52 g, 1.2 mmol) en DMF seco (7.1 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió N-isopropil-2-cloroacetamida (0.24 g, 1.8 mmol) y se agitó durante toda la noche a t.a. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.7 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 25 g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el

disolvente a sequedad para dar 500 mg de aceite incoloro. Este aceite se trituro en Et₂O. El sólido formado se filtró y se secó para dar 312 mg de **Co. 65**, sólido de color blanco (49%).

Ejemplo A69: Preparación de Co. 66

5

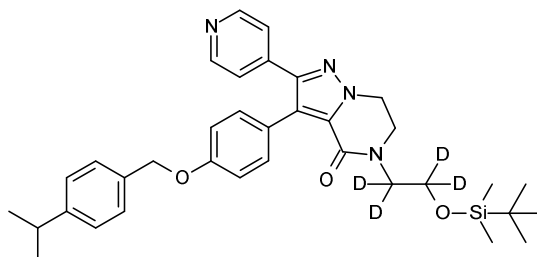


Se añadió NaH al 60% (68 mg, 1.7 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.50 g, 1.1 mmol) en DMSO seco (6.3 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h y después se añadió metilbromoacetato (0.12 ml, 1.25 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El sólido obtenido se trituro en EtOAc y se filtró el sólido de color blanco formado y se secó para dar 400 mg de sólido de color beis (70%). Se usaron 290 mg del sólido en una etapa posterior, y los otros 110 mg se recogieron en agua, la capa ac. se acidificó con HCl 3N y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 75 mg de **Co. 66**, sólido de color blanco.

10

15

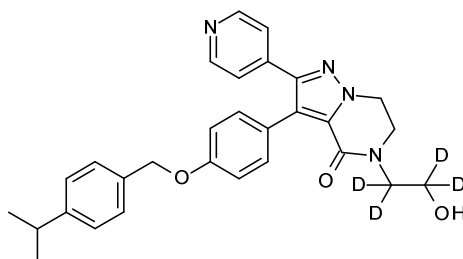
Ejemplo A70: Preparación de Co. 67



a- Síntesis de Int. 127:

Se añadió NaH al 60% (68 mg, 1.7 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (0.5 g, 1.1 mmol) en DMF seco (7.0 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió (2-bromoetoxi-1,1,2,2-d₄)(1,1-dimetiletil)dimetil-silano (554 mg, 2.3 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 3x con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 750 mg de Int. **127**, aceite de color amarillo en forma de una mezcla que se usó tal cual en la etapa siguiente.

25



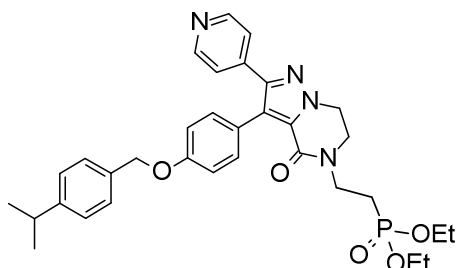
b- Síntesis de Co. 67:

Se añadió gota a gota TBAF (1.0 ml, 1.0 mmol) a una sol. de **127** (0.75 g, 0.88 mmol) en THF (8.5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 25 g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 360 mg de un aceite incoloro que se trituro en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.286 g de **Co. 67**, sólido de color blanco (67%). p.f.: 179°C (dsc).

30

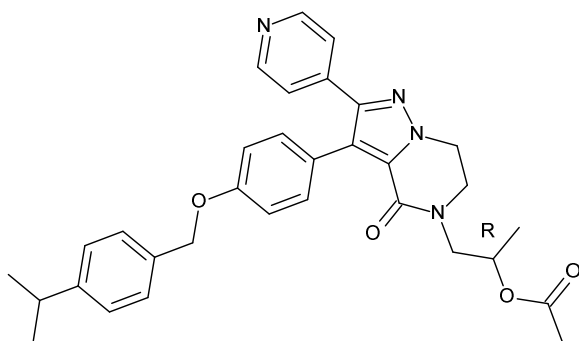
Ejemplo A71: Preparación de Co. 68

35



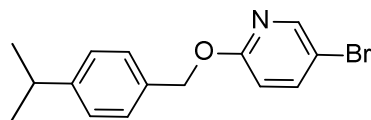
Se añadió NaH al 60% (27.4 mg, 0.68 mmol) a **Co. 1** (0.2 g, 0.46 mmol) en DMSO (2.8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió dietil-2-bromoetilfosfonato (0.13 ml, 0.68 mmol) y se agitó la m.r. durante 20h. La mezcla se vertió en agua, se añadió K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con EtOAc y agua. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (0.27 g) se purificó mediante LC prep. (25g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM 5% MeOH 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 0.2g que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 137 mg de **Co. 68** (50%). p.f.: 90°C (dsc).

Ejemplo A72: Preparación de Co. 69



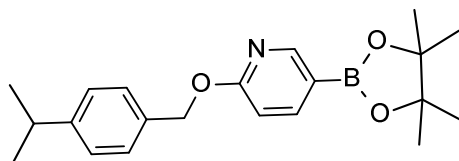
Se añadió NaH al 60% (480 mg, 12 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 1** (3.5 g, 8.0 mmol) en DMF seco (47 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió óxido de (R)-(+)-propileno (1.1 ml, 16 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5.9 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 120 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 1.2g del reactivo inicial, Co. 1 y un residuo que se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g MERCK, fase móvil: 42% heptano, 8% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 1.02 g que se trituraron en Et₂O y el sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 450 mg de **Co. 69** (R) (10%).

Ejemplo A73: Preparación de Co. 71

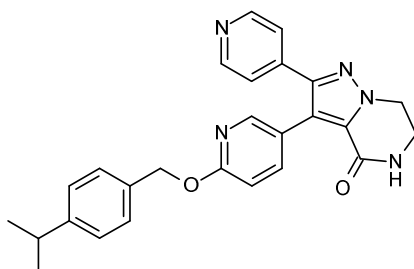


a- Síntesis de Int. 128:

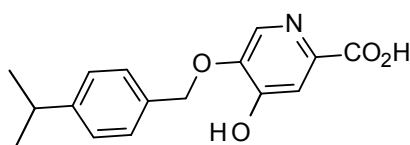
Una sol. de **6** (3.1 g, 20 mmol) en DMF seco (50 ml) se trató a 0°C con NaH al 60% (818 mg, 20 mmol). Después de agitar durante 1h a t.a., se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (3.0 g, 17 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 3 días. La m.r. se inactivó con agua 200mL y el sólido de color blanco formado se filtró. Este sólido se solubilizó en EtOAc y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 5.9 g de Int. **128**, sólido de color blanco (100%).

**b- Síntesis de Int. 129:**

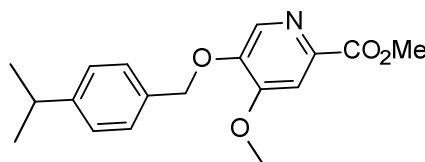
Se añadieron BisPin (5.2 g, 20 mmol) y KOAc (3.3 g, 34 mmol) a una sol. de **128** (5.2 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (57 ml). El sol. se purgó con N₂ y se cargó con PdCl₂(PPh₃)₂ (0.60 g, 0.85 mmol). La sol. resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 80°C durante 17h. Después de la dilución en EtOAc, el material en bruto se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar 12 g del aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 5.6 g de Int. **129**, sólido de color pardo (93%).

**c- Síntesis de Co. 71:**

En un tubo Schlenk, una mezcla de **4** (150 mg, 0.512 mmol), **129** (452 mg, 1.28 mmol), K₃PO₄ (434 mg, 2.05 mmol) en 1,4-dioxano (3.75 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron Pd(OAc)₂ (11 mg, 51.2 μmol) y PCy₃ (29 mg, 102 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo Schlenk se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La mezcla en bruto después se diluyó en DCM y se lavó con agua (2 x 10ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 169 mg de **Co. 71**, sólido de color blanco (75%). p.f.: 199 °C (dsc).

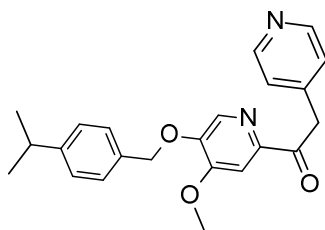
Ejemplo A74: Preparación de Co. 72**a- Síntesis de Int. 130:**

Una sol. de ácido 5-[[4-(1-metiletil)fenil]metoxi]-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (2.82 g, 9.78 mmol) en NH₃ (28% en agua) (18 ml) se agitó a 90 °C durante 4h. Entonces se evaporó el disolvente al vacío para dar 2.13 g de Int. **130**, sólido de color pardo (76%).

**b- Síntesis de Int. 131:**

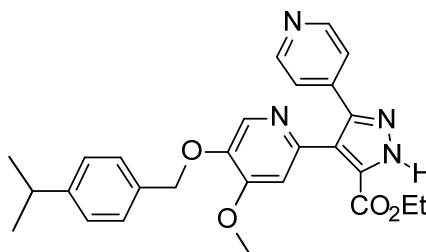
Se añadió (trimetilsilil)diazometano, 2M en hexano (10.4 ml, 20.8 mmol) a una sol. agitada de **130** (1.05 g, 3.66 mmol) en MeOH (5 ml) y tolueno (20 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla en bruto se agitó calentando hasta t.a. durante 1 h, y después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 830 mg de un sólido de color pardo. Otro lote, 400mg se combinó con 830mg, y la mezcla se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 45 g Grace, gradiente de

fase móvil: de EtOAc 10%, heptano 90% a EtOAc 75%, heptano 25%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 370 mg de Int. **131** (rendimiento global: 22%).



c- **Síntesis de Int. 132:**

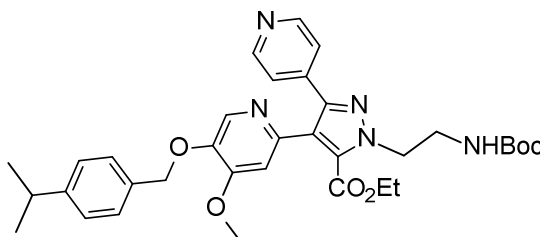
5 En un matraz seco bajo atmósfera de N₂, una sol. de **131** (283 mg, 0.897 mmol) y 4-picolina (0.140 ml, 1.44 mmol) en THF (7 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (1.80 ml, 1.80 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla en bruto se inactivó con una sol. ac. de NH₄Cl, y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 295 mg de Int. **132**, un sólido de color pardo (66%) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.



d- **Síntesis de Int. 133:**

15 Una suspensión de **132** (287 mg, 0.572 mmol) en ACN (5 ml) se trató con DBU (103 µl, 0.686 mmol) después con diazoacetato de etilo (96 µl, 0.915 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 20 h. Después, se añadieron EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 330 mg de un sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 24 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 93%, MeOH 7%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 169 mg de Int. **133**, sólido de color amarillo pálido (63%).

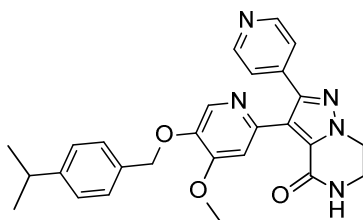
20



e- **Síntesis de Int. 134:**

25 Se añadió DBAD (123 mg, 0.533 mmol) a una sol. agitada de **133** (140 mg, 0.296 mmol), Boc-glicinol (86 mg, 0.533 mmol) y PPh₃ (140 mg, 0.533 mmol) en DCE seco (3 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó a t.a. durante 20 h, y después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 490 mg de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 24 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a EtOAc 100%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 203 mg de Int. **134**, sólido viscoso de color amarillo (100%).

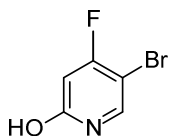
30



f- **Síntesis de Co. 72:**

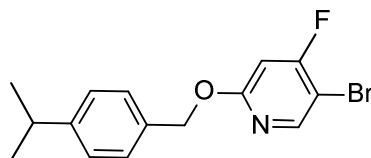
Una sol. de **134** (190 mg, 0.309 mmol) y HCl 3N (0.514 ml, 1.54 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 80°C durante 90 min. Después, se añadieron EtOAc y una sol. sat. de NaHCO₃, y la m.r. se agitó a t.a. durante 20h. Se añadieron agua y más EtOAc, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (114 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm, 10 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 79 mg de un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en MeOH, y se dejó evaporar lentamente el disolvente. Después de la cristalización, se retiró el disolvente restante. El sólido se secó durante 4h, proporcionando 70 mg de **Co. 72**, sólido de color blanco (48%). p.f.: 231 °C (DSC).

Ejemplo A75: Preparación de Co. 73



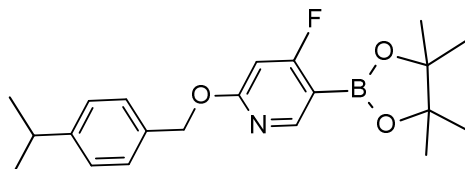
a- **Síntesis de Int. 135:**

A una sol. de 2-hidroxi-4-fluoropiridina (1.0 g, 8.8 mmol) en ACN (23 ml) se le añadió gota a gota N-bromosuccinimida (1.6 g, 8.8 mmol) en ACN (23 ml) a t.a. en la oscuridad. La sol. se agitó a t.a. durante 3 días. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadieron EtOAc y una sol. ac. sat. de salmuera al residuo, se lavó la capa orgánica, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.44 g de un sólido de color blanco. Este sólido se recogió en DCM y se filtró el sólido. Se concentró el filtrado y se llevó a cabo la purificación mediante LC prep. (Interchim, 40 g, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 96/4/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 540 mg de Int. **135**, sólido de color blanco (32%).



b- **Síntesis de Int. 136:**

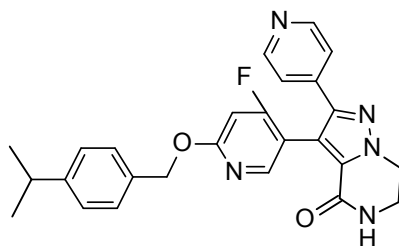
Se añadió **8** (0.49 ml, 2.9 mmol) a una sol. de **135** (0.54 g, 2.0 mmol) y Ag₂CO₃ (2.3 g, 8.4 mmol) en ACN (15ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla se filtró sobre celite® y se concentró el filtrado para dar 0.76 g, aceite de color blanco. Este aceite se recogió en DCM y el sólido de color blanco se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 25 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 100/0 a 93/7). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 350 mg de Int. **136**, aceite incoloro (39%).



c- **Síntesis de Int. 137:**

En un vial para microondas, se añadieron BisPin (0.33 g, 1.3 mmol) y KOAc (0.21 g, 2.2 mmol) a una sol. de **136** (0.35 g, 1.1 mmol) en 1,4-dioxano (3.6 ml). La sol. se purgó con N₂ y se cargó con PdCl₂(dppf) (38 mg, 54 μmol). La sol. resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 80°C durante 17h. Después de la dilución en EtOAc, el material en bruto se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 680 mg de un aceite de color oscuro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 12 g GraceResolv™,

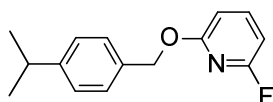
fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 390 mg de Int. **137**, aceite incoloro (97%).



d- Síntesis de Co. 73:

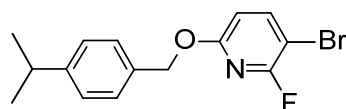
5 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.26 g, 0.88 mmol), **137** (0.39 g, 1.1 mmol), K₃PO₄ (0.74 g, 3.5 mmol) en 1,4-dioxano (3.8 ml) y H₂O (1.4 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (72 mg, 88 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 550 mg, sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice pura esférica 5μm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de NH₄OH/DCM/MeOH 0.1/99/1 a NH₄OH/DCM/MeOH 0.7/93/7). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 61 mg de un producto incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido se filtró y se secó para dar 33 mg de **Co. 73**, sólido de color blanco (8%). p.f.: 207°C (dsc).

Ejemplo A76: Preparación de Co. 74



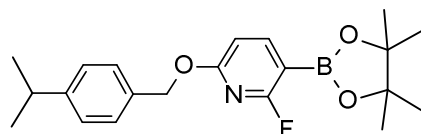
a- Síntesis de Int. 138:

20 Una sol. de **6** (3.1 g, 20 mmol) en DMF seco (60 ml) se trató a 0°C con NaH al 60% (0.99 g, 25 mmol). Después de agitar durante 1h a t.a., se añadió 2,6-difluoro-piridina (2.4 g, 21 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante toda la noche. La m.r. se inactivó con agua 200 ml y se extrajo la mezcla con DCM 3x. Se secó la capa orgánica y se concentró para dar 5.7 g de Int. **138**, aceite incoloro (100%, pureza del 89%) que se usó tal cual en la etapa siguiente.



b- Síntesis de Int. 139:

25 A una sol. de **138** (4.7 g, 17 mmol) en ACN (60 ml) se le añadió lentamente N-bromosuccinimida (3.0 g, 17 mmol) en ACN (60 ml) a t.a. La sol. se agitó a 80°C durante toda la noche. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaCl sat., NaHCO₃, se filtró y se secó. El residuo y la mezcla se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc, 98/2). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente para dar 3.0 g. Esta fracción se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc, 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.6 g de Int. **139**, aceite incoloro (47%, pureza: 80%) que se usó tal cual para la siguiente etapa.



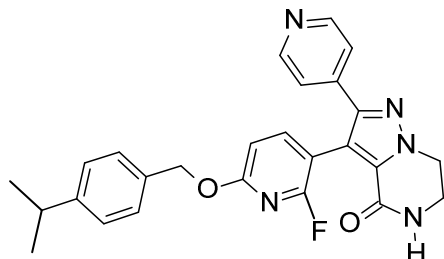
c- Síntesis de Int. 140:

40 Se añadieron BisPin (0.94 g, 3.7 mmol) y KOAc (0.61 g, 6.2 mmol) a una sol. de **139** (1g, 3.1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La sol. se purgó con N₂ y se cargó con PdCl₂(dppf) (0.11 g, 0.15 mmol). La sol. resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 80°C durante 17h. Después de la dilución en EtOAc, el material en bruto se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite de color oscuro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 25 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Se

recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.1 g de Int. **140**, aceite de color amarillo (48%, pureza del 50%) que se usó tal cual en la etapa siguiente.

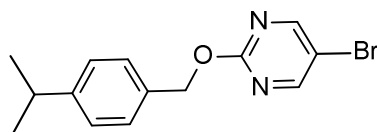
d- **Síntesis de Co. 74:**

5



En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.72 g, 2.5 mmol), **140** (1.1 g, 3.0 mmol), K_3PO_4 (2.1 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y H_2O (4 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (200 mg, 0.25 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. Se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g GraceResolv™, fase móvil: DCM 96%, MeOH 4%). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 610 mg de un sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice pura esférica 5 μm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 a $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.9/91/9). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 152 mg de un sólido de color blanco que se trituroó con Et_2O . El sólido se filtró y se secó para dar 0.129 g de **Co. 74**, sólido de color blanco (11%, p.f.: 275°C).

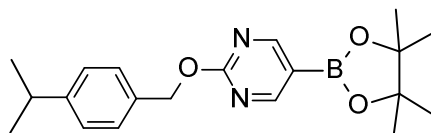
20 **Ejemplo A77: Preparación de Co. 75**



a- **Síntesis de Int. 141:**

Una sol. de **6** (4.66 g, 31.0 mmol) en THF seco (200 ml) se trató con NaH al 60% (1.29 g, 32.3 mmol) y se agitó a t.a. durante 10 min. Entonces se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (5.00 g, 25.8 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 17 h. La m.r. se calentó entonces a 70°C durante 5 h adicionales y se concentró al vacío. El concentrado se recogió con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g, Grace, carga seca, fase móvil: heptano 80% a EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 5.92g de Int. **141**, sólido de color blanco (75%).

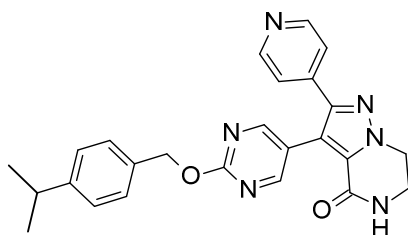
30



b- **Síntesis de Int. 142:**

En un tubo Schlenk, una sol. de **141** (3.0 g, 9.77 mmol), BisPin (4.96 g, 19.5 mmol) y KOAc (2.88 g, 29.3 mmol) en DME (60 ml) se purgó con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (800 mg, 0.977 mmol) a la mezcla y se purgó la mezcla de nuevo con N_2 . La reacción se calentó a 110°C durante 17 h y después se vertió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color negro. El residuo se filtró a través de un lecho fino de gel de sílice (eluyente: EtOAc 100%) y el filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g, Grace, carga seca, fase móvil: heptano 80% a EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 2.20g de Int. **142**, sólido de color blanco (64%).

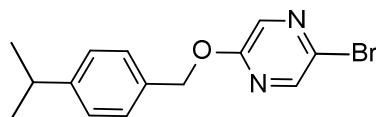
40



c- **Síntesis de Co. 75:**

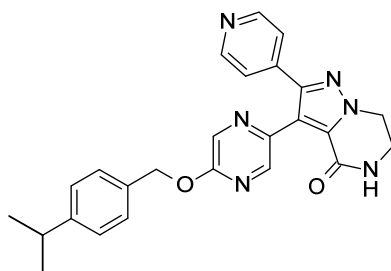
Una sol. de **4** (400 mg, 1.37 mmol) y **142** (967 mg, 2.73 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml) se trató con K₃PO₄ (869 mg, 4.09 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (112 mg, 137 µmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 20 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se vertió en DCM/MeOH (95/5) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color negro que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 45g, Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 170mg de un sólido de color blanquecino. El sólido se cristalizó a partir de EtOH, se filtró sobre una frita de vidrio y se lavó con Et₂O. El sólido se recogió y secó al vacío para dar 145 mg de un sólido de color blanco que se solubilizó en MeOH. Se dejó evaporar el disolvente lentamente durante toda la noche. El sólido se trituró en Et₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 132 mg de **Co. 75** (sólido de color blanco; 22%). p.f.: 126°C (dsc).

Ejemplo A78: Preparación de Co. 76



a- **Síntesis de Int. 143:**

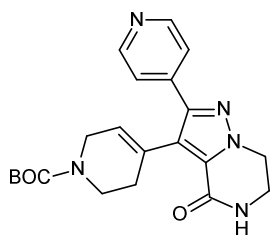
En atmósfera de N₂, una sol. de 2,5-dibromopirazina (1.97 g, 8.28 mmol) y **6** (1.57 ml, 9.94 mmol) en DMF seco (45 ml) se trató con NaH al 60% (397 mg, 9.94 mmol) y se agitó a t.a. durante 18 h. La m.r. se vertió en EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.83 g, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 120 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.25 g de Int. **143**, aceite de color amarillo (88%).



b- **Síntesis de Co. 76:**

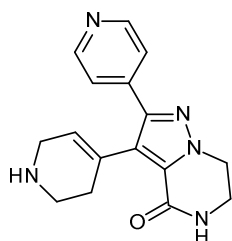
Una mezcla de **60** (304 mg, 0.894 mmol), **143** (549 mg, 1.79 mmol), K₃PO₄ (569 mg, 2.68 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (3 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió precatalizador (70 mg, 89.4 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó a t.a. durante 66h, u después se añadieron una sol. de DCM/MeOH 95:5 y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se evaporó al vacío para dar 3.00 g de un sólido. El sólido se diluyó en una sol. de DCM/MeOH 50:50, y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar 930 mg de un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 40 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 91%, MeOH 9%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 188 mg de un sólido de color blanco. El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: 2-etilpiridina 6µm 150x30mm, fase móvil: 85% CO₂, 15% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 126 mg que se cristalizaron a partir de EtOH. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío para dar 81 mg de **Co. 76**, sólido de color blanco (21%). p.f.: 225 °C (dsc).

Ejemplo A79: Preparación de Co. 77



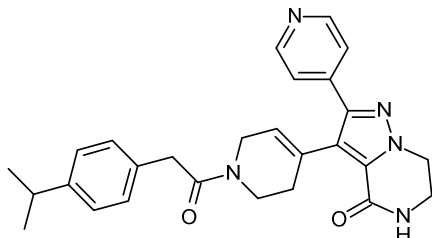
a- **Síntesis de Int. 153:**

5 Se desgasificaron **4** (1.9 g, 6.5 mmol), pinacoléster del ácido N-Boc-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-borónico (2 g, 6.5 mmol), Na₂CO₃ (13 ml, 13 mmol) en 1,4-dioxano (21 ml) con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.53 g, 0.65 mmol) y se calentó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 20h. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.5g. El residuo se purificó mediante LC prep. (80g de SiOH 30µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90/10/0.1 DCM/CH₃OH/NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.3g de Int. **153** (89%).



10 b- **Síntesis de Int. 154:**

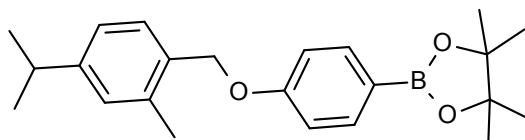
15 Se añadió HCl 3N (9.7 ml, 29.08 mmol) a **153** (2.3 g, 5.8 mmol) en ACN (100 ml). La mezcla se calentó durante 30min a 80°C y se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.62 g de Int. **154** (36%).



c- **Síntesis de Co. 77:**

20 Se añadió cloruro de 4-(1-metiletil)-bencenoacetilo (0.31 g, 1.56 mmol) en DCM (4 ml) gota a gota a una sol. de **154** (384 mg, 1.3 mmol), Et₃N (0.27 ml, 1.95 mmol) en DCM (11 ml) a 5°C. La mezcla se agitó durante 15h y se vertió en agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo (0.63 g) que se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH 15µm Interchim, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 90% DCM 10%, MeOH 0.1%, NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 315mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 246 mg de **Co. 77** (41%).

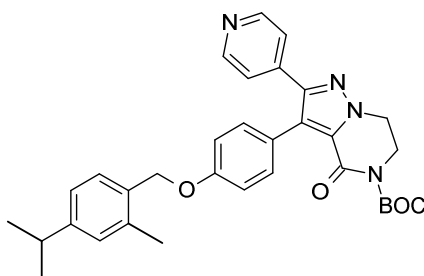
25 Ejemplo A80: Preparación de Co. 78a y Co. 78



a- **Síntesis de Int. 155:**

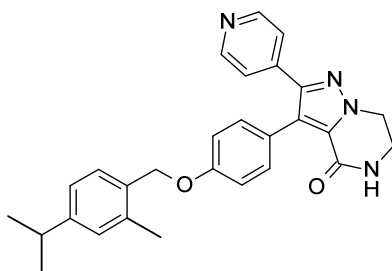
30 A una sol. de 2-metil-4-(1-metiletil)-bencenometanol (0.97 g, 5.9 mmol), **Z** (1.3 g, 5.9 mmol), PPh₃ (1.7 g, 6.5 mmol) en DCM seco (40 ml) se le añadió DBAD (1.5 g, 6.5 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 2 días. La mezcla se vertió en agua y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 6 g. El residuo se trituró en heptano y se filtró el sólido formado. El filtrado se concentró y se inyectó para su purificación

mediante LC prep. (80g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 80% heptano 20% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 1.7g de Int. **155** (78%)



b- Síntesis de Co. 78a:

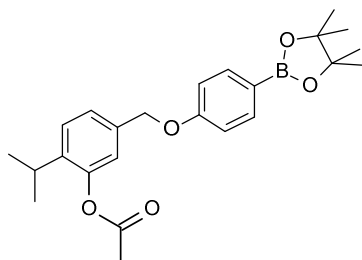
5 Se purgaron **25** (0.97 g, 2.5 mmol), **155** (0.94 g, 2.5mmol), K₃PO₄ (2.1 g, 9.8 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) y H₂O (3.5 ml) con N₂ durante 10min. Después se añadió PdCl₂(dppf) (0.2 g, 0.25 mmol) y se purgó con N₂ durante 10min. La mezcla se calentó a 75°C durante 15h, se enfrió a t.a., se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se secó para dar 1.9 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% MeOH 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 510 mg de **Co. 78a** (37%).



c- Síntesis de Co. 78:

15 Se calentaron **Co. 78a** (510 mg, 0.92 mmol), ACN (24 ml), HCl 3N (3 ml) a 80°C durante 1h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua y se basificó con K₂CO₃ y se añadió EtOAc. Se filtró la fracción insoluble y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH 30µm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% MeOH 0.1% NH₄OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 153 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 136 mg de **Co. 78** (33%) p.f.: 247°C (dsc).

Ejemplo A81: Preparación de Co. 79

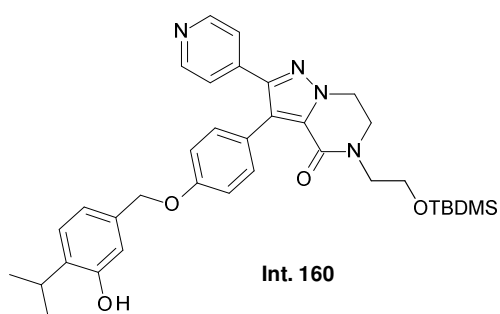
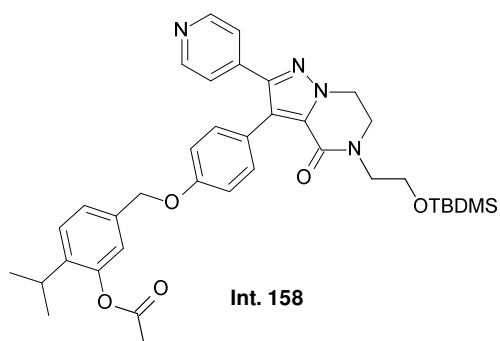


a- Síntesis de Int. 157:

25 A una suspensión de 3-(acetoxi)-4-(1-metiletil)benzenometanol (498 mg, 2.39 mmol), **Z** (632 mg, 2.87 mmol), PPh₃ sop. (661 mg, 2.87 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió DBAD (897 mg, 2.87 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar 1.66 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 30µm 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de heptano 95/EtOAc 5 a heptano 90/EtOAc 10). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 413 mg de Int. **157** (42%).

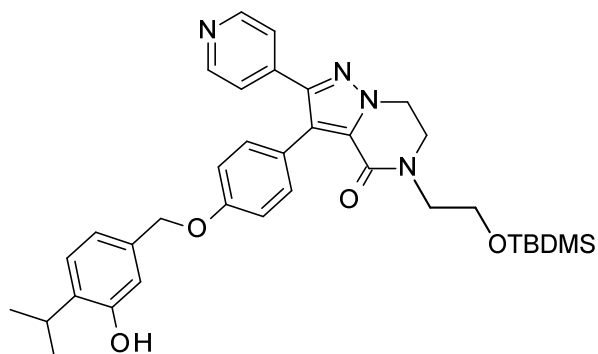
b- Síntesis de Int. 158 e Int. 160:

35

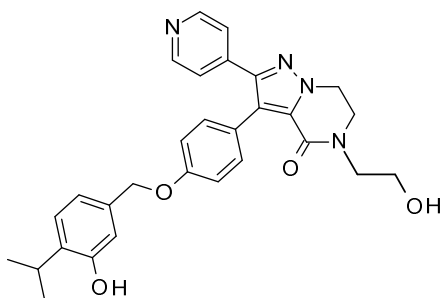


5 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.413 g, 0.92 mmol), **157** (0.413 g, 1 mmol), K₃PO₄ (0.78 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H₂O (1.43 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (75 mg, 0.09 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 792 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40 g Interchim, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a seque-
10 dad para dar 270 mg de Int. **158** (pureza del 50%) y 271 mg de Int. **160** (pureza del 79%). **158** y **160** se usaron tal cual para las etapas siguientes.

c- Síntesis de Int. 160:



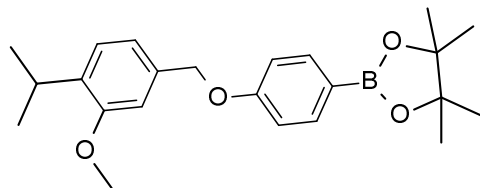
15 A una sol. de **158** (270 mg, 0.41 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió KOH (69 mg, 1.24 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3h. Se añadieron agua y DCM y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a seque-
dad para dar 235 mg de Int. **160** en forma de una mezcla (en bruto) que se usó tal cual para la etapa siguiente.



20 **d- Síntesis de Co. 79:**

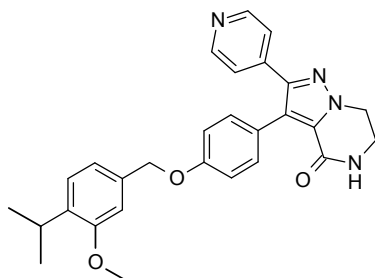
25 Se añadió TBAF (1.03 ml, 1.03 mmol) gota a gota a una sol. de **160** (506 mg) en THF (8.5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a seque-
dad para dar 395 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a seque-
dad para dar 291 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 265 mg de **Co. 79** p.f.: 236°C (dsc).

Ejemplo A82: Preparación de Co. 80



a- **Síntesis de Int. 161:**

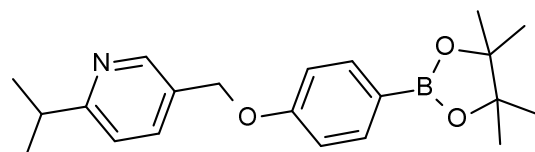
A una suspensión de 3-metoxi-4-isopropilbencenometanol (0.29 g, 1.6 mmol), **Z** (0.425 g, 1.93 mmol), DBAD (0.45 g, 1.93 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió PPh₃ sop. (0.6 g, 1.93 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 1.07 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40µm 30g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 411mg de Int. **161** (67%).



b- **Síntesis de Co. 80:**

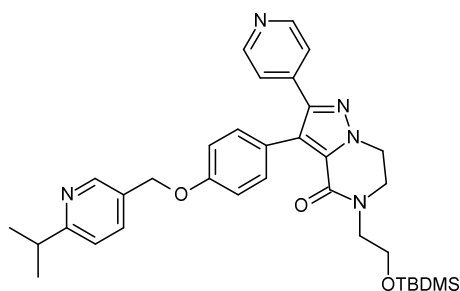
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.25 g, 0.853 mmol), **161** (0.391 g, 1.023 mmol), K₃PO₄ (0.76 g, 3.58 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H₂O (1.33 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (50 mg, 0.179 mmol) y Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.089 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 506 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40µm 300g Merck, fase móvil: 40% heptano, 10% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 80 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 70 mg de **Co. 80** (18%). p.f.: 232°C (dsc).

Ejemplo A83: Preparación de Co. 81



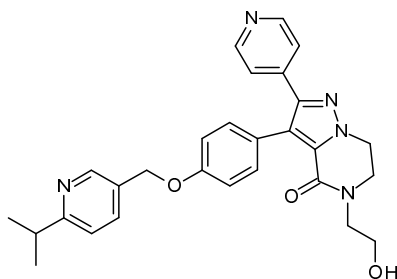
a- **Síntesis de Int. 162:**

Una mezcla de **Z** (2.20 g, 10.0 mmol), 6-(1-metiletil)-3-piridinmetanol (1.97 g, 13.0 mmol) y PPh₃ (3.41 g, 13.0 mmol) en THF seco (30 ml) se trató con DBAD (2.99 g, 13.0 mmol) y se agitó a t.a. durante 2h. La m.r. se vertió en agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace Resolv, carga sólida, gradiente de fase móvil: de heptano 80%, EtOAc 20% a heptano 60%, EtOAc 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 4.08 g de Int. **162**, aceite incoloro (cuant.).



b- Síntesis de Int. 163:

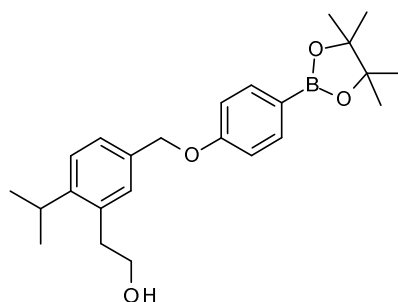
Una sol. de **28** (800 mg, 1.77 mmol) y de **162** (1.25 g, 3.54 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y H₂O (5.5 ml) se trató con K₃PO₄ (1.13 g, 5.32 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (145 mg, 0.177 mmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla en bruto se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un residuo de color pardo. El residuo de color pardo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g, GraceResolv™, carga sólida, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.30 g de Int. **163**, aceite de color amarillo que se usó tal cual para la etapa siguiente.



c- Síntesis de Co. 81:

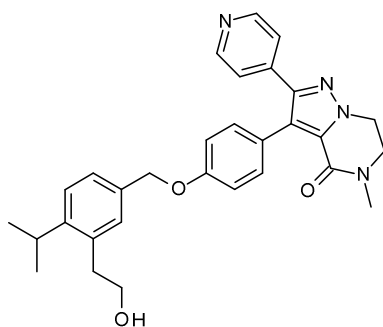
Una sol. de **163** (1.30 g, 2.18 mmol) en THF (40 ml) se trató con TBAF (1.74 ml, 1.74 mmol) y se agitó durante 2h a t.a. La m.r. se vertió en H₂O y se extrajo 2x con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g, GraceResolv™, carga sólida, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 540 mg de **Co. 81**, sólido de color blanco (51%). p.f.: 93°C (DSC).

Ejemplo A84: Preparación de Co. 82



a- Síntesis de Int. 164:

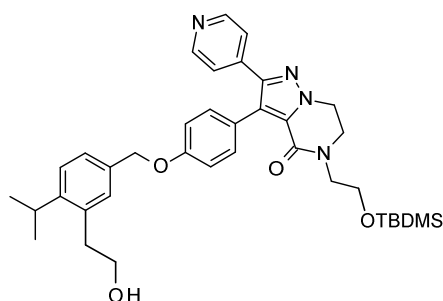
Una sol. agitada de **55** (1.02 g, 2.92 mmol), BisPin (1.11 g, 4.38 mmol) y KOAc (860 mg, 8.76 mmol) en E (15 ml) se purgó cuidadosamente con N₂, y se añadió PdCl₂(dppf) (239 mg, 292 µmol). La m.r. se purgó de nuevo con N₂, y se agitó durante 18 h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. EL residuo de color negro se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g, Merck, gradiente de fase móvil: de heptano 80%, EtOAc 20% a heptano 60%, EtOAc 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.10 g de Int. **164** (95%).



b- Síntesis de Co. 82:

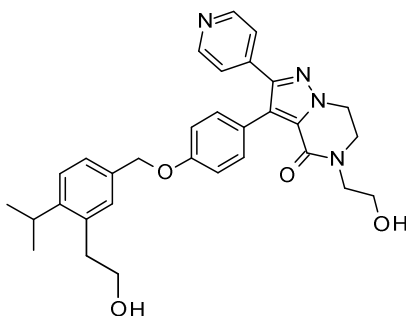
Una mezcla de **98** (600 mg, 1.95 mmol), **164** (1.16 g, 2.93 mmol) y KOAc (1.04 g, 4.88 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H₂O (6 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (160 mg; 195 µmol). Se purgó la mezcla de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se vertió entonces en DCM y agua. La capa orgánica se separó. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo de color pardo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g, GraceResolv™, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 96%, MeOH 4%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 744 mg de un residuo, espuma de color beis. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 45 g, Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 460 mg de un residuo que se purificó de nuevo mediante fase reversa (fase estacionaria: X-Bridge-C18 5µm 30*150mm; gradiente de fase móvil: de 80% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 20% ACN a 100% ACN). Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se evaporaron al vacío para dar 340 mg, una espuma de color blanco. El residuo se disolvió finalmente en una pequeña cantidad de MeOH y se trituró mientras se añadía Et₂O. El sólido de color blanco se filtró sobre una frita de vidrio y se lavó con Et₂O. El sólido se recogió y secó al vacío para dar 225 mg de **Co. 82**, sólido de color blanco (23%).

20 Ejemplo A85: Preparación de Co. 83



a- Síntesis de Int. 165:

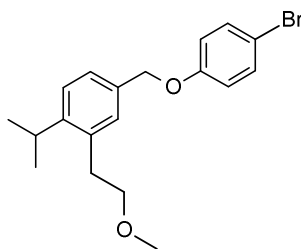
Una mezcla de **28** (0.680 g, 1.51 mmol), **164** (0.963 g, 2.26 mmol) y K₃PO₄ (0.959 g, 4.52 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y H₂O (4 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (0.100 g, 0.122 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijo]. Después, se añadió una sol. de DCM/MeOH (94:6) y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido de color oscuro. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar 1.10 g de Int. **165**, aceite (97 %, pureza del 85%) usada tal cual para la etapa siguiente.



b- Síntesis de Co. 83:

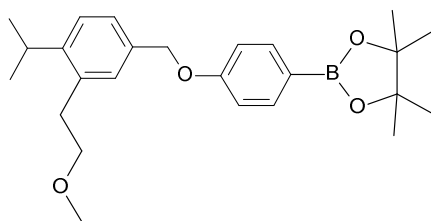
Se añadió TBAF (1.47 ml, 1.47 mmol) a una sol. agitada de **165** (1.10 g, 1.46 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) a 0°C, y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (96/4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 790 mg de un sólido. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 50 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 253 mg que se solubilizaron en MeOH (1 ml). Se dejó evaporar lentamente el disolvente, proporcionando 246 mg de **Co. 83**, sólido cristalino de color blanco (32%). p.f.: 176 °C (DSC).

Ejemplo A86: Preparación de Co. 84



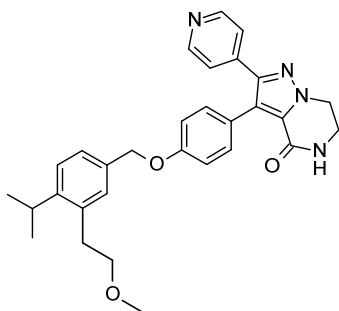
a- Síntesis de Int. 166:

Se añadió NaH al 60% (53 mg, 1.3 mmol) lentamente a una suspensión de **55** (0.30 g, 0.88 mmol) en THF (5.0 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió MeI (0.08 ml, 1.3 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (3x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad y dio 334 mg de un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 12 g, GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc, 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 253 mg de Int. **166** (79%).



b- Síntesis de Int. 167:

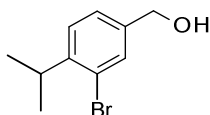
En un vial para microondas, una mezcla de **166** (0.25 g, 0.69 mmol), KOAc (0.20 g, 2.1 mmol), BisPin (0.26 g, 1.0 mmol) en DME (2 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (56 mg, 69 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 530 mg de aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 12 g, GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de 95/5 a 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 307 mg de Int. **167**, aceite incoloro (100%).



c- **Síntesis de Co. 84:**

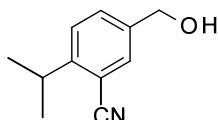
5 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (167 mg, 0.57 mmol), **167** (0.28 g, 0.68 mmol), K_3PO_4 (0.36 g, 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) y H_2O (0.89 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (47 mg, 57 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 295 mg de aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μ m, 25 g, Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 230 mg de sólido de color blanco. Este sólido se lavó con Et_2O , se filtró y se secó para dar 210 mg de **Co. 84**, sólido de color blanco (74%). p.f.: 208°C (dsc).

Ejemplo A87: Preparación de Co. 85 y Co. 86



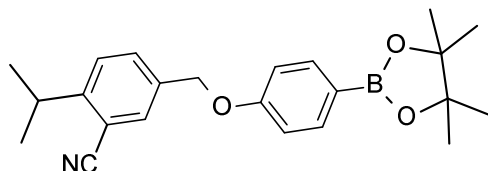
a- **Síntesis de Int. 168:**

15 Se añadió LAH (5.52g, 145mmol) a una sol. agitada de metil-3-bromo-4-isopropilbenzoato (34.0g, 132mmol) en THF (600ml) a -20°C. La m.r. se agitó a -20°C durante 2h. La m.r. se inactivó con H_2O (5.26ml), NaOH 3N (5.52ml) y H_2O (16ml). La torta se filtró y se lavó (DCM). El filtrado se evaporó al vacío para dar 20.0g de Int. **168**, aceite de color amarillo (66%).



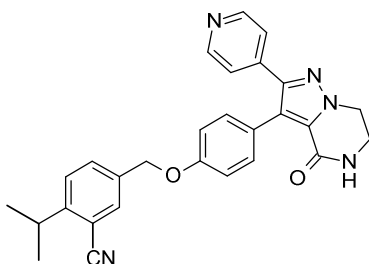
b- **Síntesis de Int. 169:**

25 Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1.6g, 1.4mmol) a una mezcla de **168** (3.2g, 14mmol) y $Zn(CN)_2$ (1.7g, 14mmol) en DMF (10ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 120 °C durante 60 min usando un microondas monomodo (Biotage) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W. La m.r. se enfrió a t.a., se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo (DCM). Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.6g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: 70/30 heptano/EtOAc). La fracción pura se recogió y se evaporó para dar 1.4g de Int. **169** (57%).



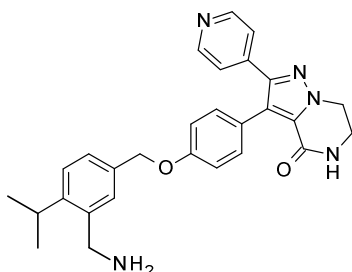
30 c- **Síntesis de Int. 170:**

35 Se añadió DBAD (1.3 g, 5.5 mmol) en porciones a una sol. de **69** (0.8 g, 4.6 mmol), **7** (1.2 g, 5.5 mmol), PPh_3 sop. (1.7 g, 5.5 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró la mezcla. El filtrado se evaporó para dar 3.7 g de aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μ m 80g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.0 g de Int. **170**, aceite incoloro que se cristalizó en un sólido de color blanco (58%).



d- **Síntesis de Co. 85:**

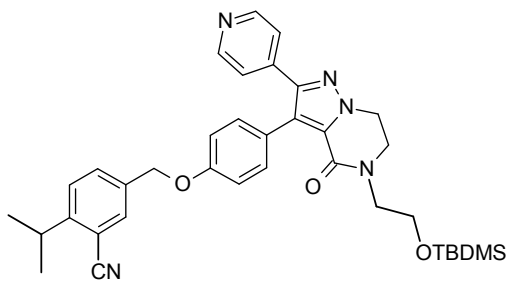
Una mezcla de **4** (867 mg, 2.96 mmol), **170** (0.93 g, 2.5 mmol), K₃PO₄ (1.57 g, 7.4 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y H₂O (4 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (201.7 mg, 0.25 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 8h a 80°C en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron agua y DCM, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40µm 30g Merck, fase móvil: 98% DCM, 2% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 570 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 453mg de **Co. 85** (40%). p.f.: 240°C (dsc).



e- **Síntesis de Co. 86:**

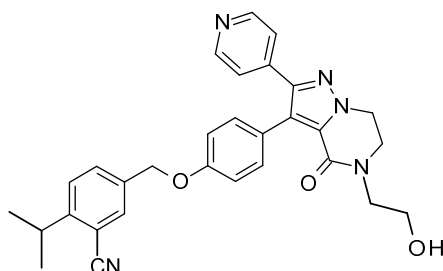
Una solución de **Co. 85** (280 mg, 0.604 mmol), MeOH/NH₃ (10 ml), Ni Raney (300 mg), THF (5 ml), DCM (5 ml) se hidrogenó a una presión de 3 bares a t.a. durante toda la noche. El catalizador se filtró sobre un lecho de Celite®, se evaporó el filtrado y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25 g, Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 96/4/0.1 a 92/8/0.1). Se combinaron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se recogió en Et₂O, se filtró y se secó para dar 15 mg de **Co. 86** (5%).

Ejemplo A88: Preparación de Co. 87



a- **Síntesis de Int. 171:**

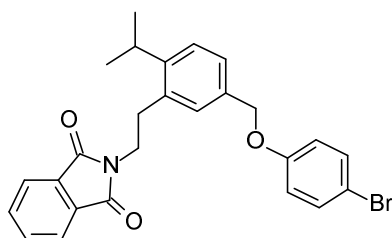
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.5 g, 1.1 mmol), **170** (0.5 g, 1.3 mmol), K₃PO₄ (0.94 g, 4.4 mmol) en 1,4-dioxano (4.9 ml) y H₂O (1.7 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (90 mg, 0.11 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40 g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.72 g de Int. **171**, sólido de color beis (100%).



b- Síntesis de Co. 87:

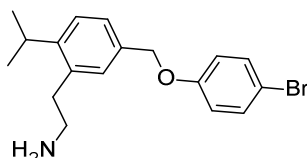
Se añadió gota a gota TBAF (1.4 ml, 1.4 mmol) a una sol. de **171** (0.72 g, 1.2 mmol) en THF (11 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 25 g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.38 g que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 0.32 g de **Co. 87** (55%). p.f.: 160°C (dsc).

Ejemplo A89: Preparación de Co. 88a y Co. 88



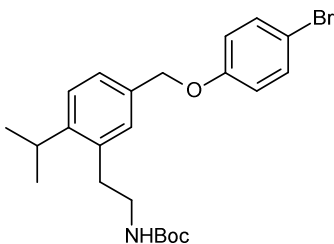
a- Síntesis de Int. 172:

Se añadió DBAD (99 mg, 0.43 mmol) en porciones a una sol. de **55** (100 mg, 0.29 mmol), ftalimida (63 mg, 0.43 mmol), difenilfosfinopoliestireno (134 mg, 0.43 mmol) en THF (3.3 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40 μ m 12 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 90/10 a 85/15). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 63 mg de Int. **172** (46%).



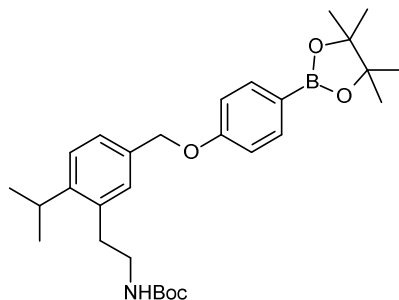
b- Síntesis de Int. 173:

En un vial para microondas, se añadió hidrato de hidrazina (230 μ l, 2.4 mmol) a una suspensión de **172** (380 mg, 0.79 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 1h. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con EtOH para dar 295 mg de Int. **173** (usado tal cual en la etapa siguiente).



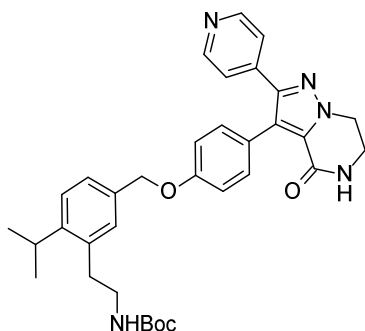
c- Síntesis de Int. 174:

Se añadieron Boc₂O (203 mg, 0.93 mmol) y Et₃N (0.35 ml, 2.5 mmol) a una suspensión de **173** (295 mg, 0.85 mmol) en DCM (4.5 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 300 mg de Int. **174**, aceite incoloro (79%).



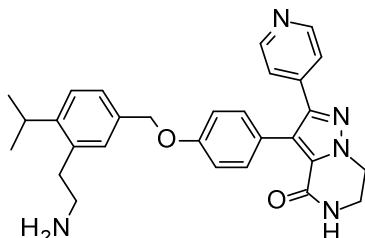
d- **Síntesis de Int. 175:**

5 En un vial para microondas, una mezcla de **174** (0.30 g, 0.67 mmol), KOAc (0.20 g, 2.0 mmol), BisPin (0.26 g, 1.0 mmol) en DME (5.1 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (55 mg, 67 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 540 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 12 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc, de 85/15 a 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 333 mg de Int. **175**, aceite incoloro (100%).



e- **Síntesis de Co. 88a**

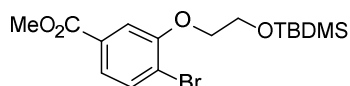
15 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (164 mg, 0.56 mmol), **175** (333 mg, 0.67 mmol), K₃PO₄ (357 mg, 1.68 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) y H₂O (0.8 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (46 mg, 56 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 390 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 12 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 220 mg de **Co. 88a**, sólido de color blanco (68%).



f- **Síntesis de Co. 88:**

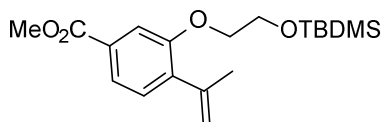
25 Una solución de **Co. 88a** (220 mg, 0.38 mmol), HCl 3N (0.63 ml, 1.9 mmol), en ACN (6.7 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. y se agitó la mezcla a t.a. 15 min. La mezcla se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para dar 213 mg de un sólido. Este sólido se trituró en Et₂O, se filtró y se secó para dar 127 mg de **Co. 88**, polvo de color beis (70%). p.f.: 181°C (dsc).

30 Ejemplo A90: Preparación de Co. 89



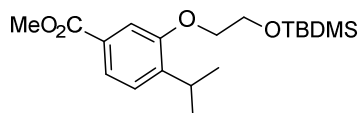
a- **Síntesis de Int. 177:**

5 Una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2.5 g, 10.8 mmol), (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (2.5 ml, 11.9 mmol), K_2CO_3 (2.2 g, 16.2 mmol) en ACN (50 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 120g Grace, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.2g de Int. **177** (76%).



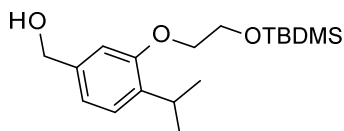
10 b- **Síntesis de Int. 178:**

15 Una solución de **177** (3.2 g, 8.2 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (210 mg, 0.4 mmol), CsF (2.7 g, 18 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.5 g, 9 mmol) en THF (30 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc, la mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc. La mezcla se extrajo, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.4 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 30 μm , 90g, GraceResolv™, fase móvil: 80/20 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad proporcionando 2.5 g de Int. **178** (87%).



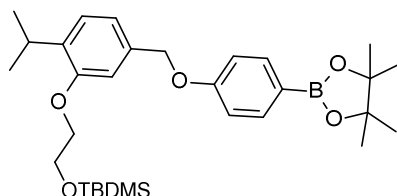
20 c- **Síntesis de Int. 179:**

25 Una solución de **178** (2.5 g, 7.1 mmol), formiato de amonio (2.6 g, 43 mmol), Pd/C al 10% (379 mg, 0.3 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (30 ml) se sometió a reflujo durante 90 min. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se concentró el filtrado para dar 3.8 g. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó para dar 2.2 g de Int. **179** (87%) usado tal cual para la etapa siguiente.



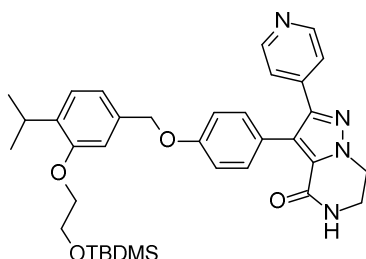
30 d- **Síntesis de Int. 180:**

Se añadió LAH (310 mg, 8.2 mmol) cuidadosamente a 5°C a una sol. de **179** (2.4 g, 6.8 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se añadió agua cuidadosamente a 5°C y se añadió EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2.4g de Int. **180** (cuant.).



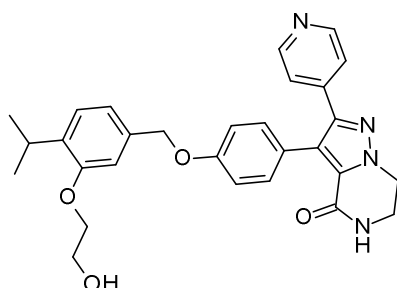
35 e- **Síntesis de Int. 181:**

40 Se añadió DBAD (0.7 g, 2.9 mmol) en porciones a **180** (640 mg, 2 mmol), **7** (520 mg, 2.4 mmol), PPh_3 sop. (0.9 g, 3 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró el PPh_3 sop. y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5 μm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de 85% heptano, 15% EtOAc a 100% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 260 mg de Int. **181** (25%).



f- **Síntesis de Int. 182:**

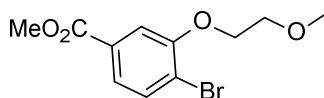
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (768 mg, 2.6 mmol), **181** (1.15 g, 2.2 mmol), K_3PO_4 (1.4 g, 6.5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (3 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (179 mg, 218 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 300g Merck, fase móvil: 43% heptano, 7% MeOH, 50% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 640 mg de Int. **182** (48%).



g- **Síntesis de Co. 89:**

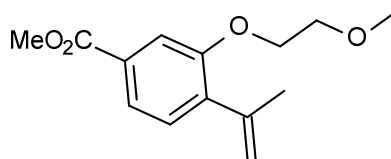
Se añadió gota a gota TBAF (0.45 ml, 0.45 mmol) a una sol. de **182** (230 mg, 0.375 mmol) en THF (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 90 min a t.a. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 25 g grace, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH de 97/3/0.1 a 94/6/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 170 mg que se purificó mediante SFC aquiral en (Chiralpak IA 5 μm 250*20mm, fase móvil: 50% de CO_2 , 50% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 105 mg. El producto se cristalizó a partir de Et_2O . Se filtró el sólido y se secó para dar 91 mg de **Co. 89** (49%).

Ejemplo A91: Preparación de Co. 90



a- **Síntesis de Int. 183:**

4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2g, 8.6mmol), metiléter de 2-bromo etilo (0.9ml, 9.5mmol), K_2CO_3 (1.8g, 13mmol) en ACN (40ml) a 80°C durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre SiOH irregular 20-45 μm 450g MATREX, fase móvil: 85% heptano, 15% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.1g de Int. **183** (84%).

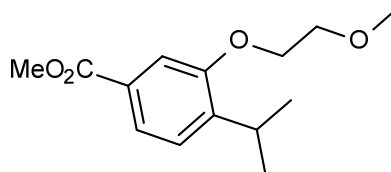


b- **Síntesis de Int. 184:**

Una solución de **183** (1.9 g, 6.6 mmol), CsF (2.2 g, 14.4 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.2 g, 7.2 mmol), $Pd(tBu_3P)_2$ (168 mg, 0.3 mmol) en THF (30 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se

añadieron agua y EtOAc, la mezcla se filtró sobre Celite®, se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO₄, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45µm 40g Grace, fase móvil: 85% heptano, 15% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 560 mg de Int. **184** (34%).

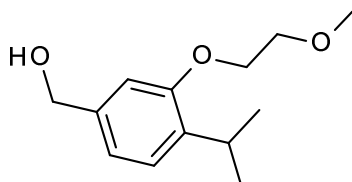
5



c- Síntesis de Int. 185:

Una solución de **184** (450 mg, 1.8 mmol), formiato de amonio (658 mg, 10.8 mmol), Pd/C al 10% (95 mg, 0.09 mmol) en THF (3ml) y MeOH (10ml) se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla (combinada con otro lote) se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró a sequedad para dar 590 mg de Int. **185** (rendimiento global 100%).

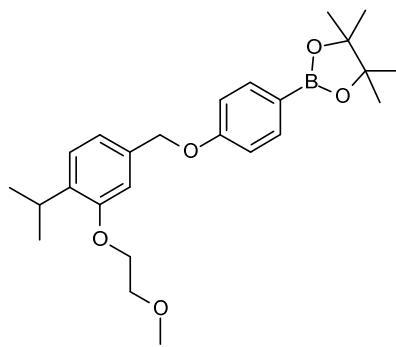
10



d- Síntesis de Int. 186:

Se añadió LAH (106 mg, 2.8 mmol) cuidadosamente a 5°C a una sol. de **185** (590 mg, 2.3 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se añadió agua cuidadosamente a 5°C y se añadió EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 450 mg de Int. **186** (86%).

15

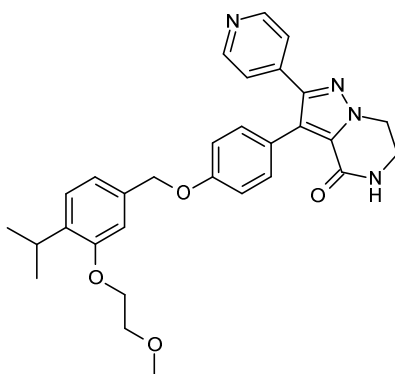


e- Síntesis de Int. 187:

Se añadió DBAD (692 mg, 3 mmol) en porciones a **186** (450 mg, 2 mmol), **7** (529 mg, 2.4 mmol), PPh₃ sop. (0.94 g, 3 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró el PPh₃ sop. y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de 85% heptano, 15% EtOAc a 100% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 350 mg de un primer residuo y 300 mg de un segundo residuo. El último residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de 85% heptano, 15% EtOAc a 100% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 160 mg de Int. **187**. Ambas fracciones (350 mg y 160 mg) se combinaron para dar 510 mg de Int. **187** (60%).

25

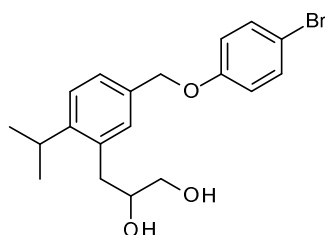
30



f- **Síntesis de Co. 90:**

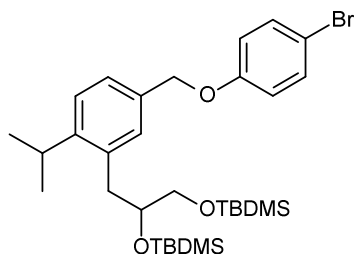
Una mezcla de **4** (265 mg, 0.9 mmol), **187** (0.35 g, 0.82 mmol), K_3PO_4 (0.7 g, 3.3 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1.2 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (48 mg, 0.17 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (19 mg, 0.09 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 8h a $80^\circ C$ en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron agua y DCM, la mezcla se extrajo, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 530 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40 μm 30g Merck, fase móvil: NH_4OH al 0.1%, DCM al 98% y MeOH al 2%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 130 mg que se recogieron en Et_2O . El sólido se filtró y se secó para dar 90 mg de **Co. 90** (21%). p.f.: $209^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A92: Preparación de Co. 91



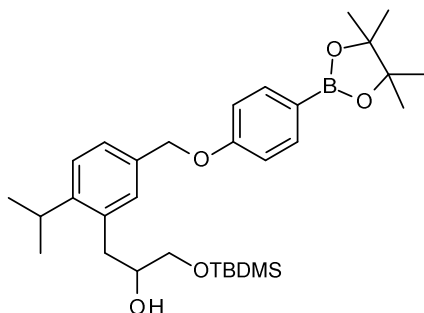
a- **Síntesis de Int. 188:**

En atmósfera de N_2 , a una sol. de **54** (0.75 g, 2.2 mmol) en acetona (16 ml) y H_2O (2 ml), se le añadió sucesivamente 4-metilmorfolina-4-óxido (305 mg, 2.6 mmol) y OsO_4 2.5% en butanol (1.5 ml, 0.11 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Una sol. ac. de Na_2SO_3 (7.5 ml, 10%) se añadió a la m.r. y se agitó la mezcla durante 30 min a t.a. Después, se evaporó el disolvente al vacío y se extrajo el disolvente con EtOAc (30 ml). El extracto se lavó con salmuera (3x 10ml) y la capa orgánica, después de secarla sobre $MgSO_4$ y filtrarla, se evaporó a sequedad para dar 1g, aceite de color pardo. Este aceite y otro lote se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 25 g, Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc 60/40). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 820 mg de Int. **188**, sólido de color blanco (rendimiento global: 88%).

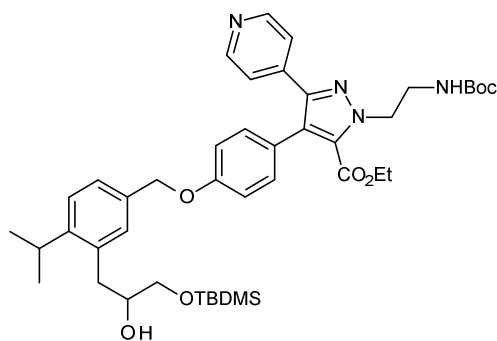


b- **Síntesis de Int. 189:**

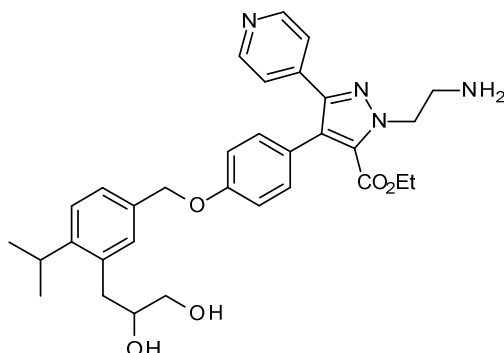
En atmósfera de N_2 , se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0.97 g, 6.4 mmol) a una sol. de **188** (0.82g, 2.1 mmol) e imidazol (0.87 g, 13 mmol) en DCM seco (21 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.29 g de Int. **189**, aceite incoloro (99%).

**c- Síntesis de Int. 190:**

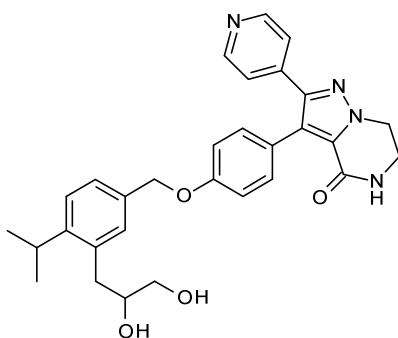
En un vial para microondas, una mezcla de **189** (1.3 g, 2.1 mmol), KOAc (0.63 g, 6.4 mmol), BisPin (0.82 g, 3.2 mmol) en DME (6.2 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.18 g, 0.21 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera salmuera (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g, Interchim, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc, de 95/5 a 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.6 g de Int. **190**, aceite incoloro (52%).

**d- Síntesis de Int. 191:**

En un vial para microondas, una mezcla de **3** (0.41 g, 0.93 mmol), **190** (0.60 g, 1.1 mmol), K₃PO₄ (0.59 g, 2.8 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (75 mg, 92 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80°C durante 3 días. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.2 g, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 25 g, Interchim, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 60/40 a 45/55). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.5g de Int. **191**, aceite incoloro (70%).

**e- Síntesis de Int. 192:**

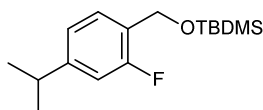
Una solución de **191** (0.50 g, 0.65 mmol), HCl 3N (1.1 ml, 3.2 mmol), en ACN (11 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (25ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó y se evaporó a sequedad para dar 0.36 g de Int. **192** (cuant.). Este residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.



f- Síntesis de Co. 91:

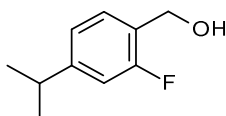
A una sol. de **192** (360 mg, 0.64 mmol) en MeOH (18 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.2 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró y recogió en DCM y se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad para dar 520 mg, sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 12 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil de DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 190 mg de sólido de color blanco que se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice de estabilidad 5μm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 47% EtOAc, 3% MeOH (+0.2%NH₄OH), 50% heptano a 75% EtOAc, 25% MeOH(+0.2% NH₄OH)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 130 mg. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: dietilaminopropilo 5μm 150x21.2mm, fase móvil: CO₂, MeOH (0.3% iPrNH₂)) seguido de LC prep. (fase estacionaria: irregular 15-40μm 30g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.5%, DCM al 95% y MeOH al 5%). Se recogieron 108 mg de sólido de color blanco y se lavó con Et₂O. El sólido de color blanco se filtró y se secó para dar 90mg de **Co. 91** (27%).

Ejemplo A93: Preparación de Co. 92



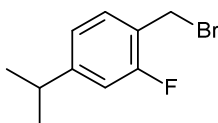
a- Síntesis de Int. 193:

En atmósfera de N₂, una sol. de [(4-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (6.0 g, 18.8 mmol) en THF seco (50 ml) se trató con cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (47.0 ml, 94.0 mmol) a t.a. La m.r. se purgó entonces con N₂ y se añadió PdCl₂(dppf) (1.54 g, 1.88 mmol). La m.r. se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 50°C durante 5h. Después de inactivarse con agua, la m.r. se diluyó con Et₂O, se lavó con agua (1x) y salmuera (2x). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se soportó sobre gel de sílice y se purificó a través de un lecho corto de sílice (fase móvil: heptano 90%, Et₂O 10%). El filtrado se recogió y se evaporó al vacío para dar 5.0 g de Int. **193**, aceite de color amarillo (94%).



b- Síntesis de Int. 194:

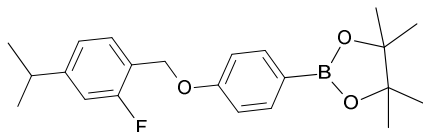
Una sol. de **193** (5.0 g, 17.7 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a 0°C y se trató con TBAF (21.2 ml, 21.2 mmol). La m.r. se agitó durante 90 min a 0°C, se concentró y se vertió en Et₂O. La capa orgánica se lavó con agua (3x 50ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo (3.3 g) que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40μm, 80g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 2.18 g Int. **194** (aceite incoloro; 73%).



c- Síntesis de Int. 195:

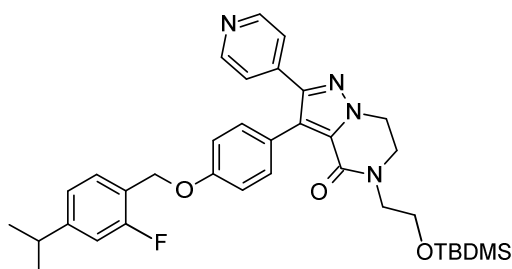
A una sol. de **194** (1.12 g, 6.66 mmol) en Et₂O seco (19 ml) a 0 °C se le añadió tribromuro de fósforo gota a gota (0.626 ml, 6.66 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 3h. Después, se añadió

cuidadosamente agua a la mezcla, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.49 g de Int. **195**, líquido incoloro (97%).



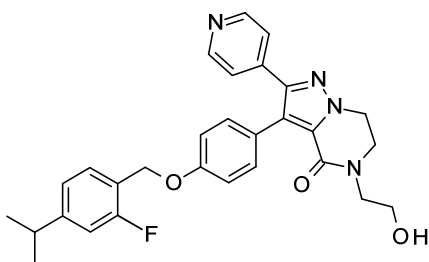
d- **Síntesis de Int. 196:**

5 Una sol. de **195** (1.49 g, 5.87 mmol) en ACN (15 ml) se trató con K_2CO_3 (1.10 g, 7.98 mmol) y **7** (1.17 g, 5.32 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 20h a t.a. Se añadió DMF (11ml) y la m.r. se agitó a t.a. durante 90h. Se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar 2.07 g, aceite de color pálido. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 10%, heptano 90%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 360 mg de Int. **196**, aceite incoloro que se cristalizó en un sólido (68%).



e- **Síntesis de Int. 197:**

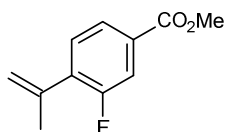
15 se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.141 g, 0.172 mmol) a una sol. agitada de **28** (0.778 g, 1.72 mmol), **196** (1.33 g, 3.45 mmol) y K_3PO_4 (1.10 g, 5.17 mmol) en 1,4-dioxano (10.6 ml) y H_2O (5.3 ml) a t.a., en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 min. [tiempo de retención fijo]. El material en bruto se diluyó con DCM y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.4 g, aceite de color oscuro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a EtOAc 60%, DCM 40%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 1.03 g de Int. **197**, aceite de color amarillo pálido (89%).



f- **Síntesis de Co. 92:**

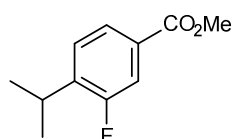
25 Se añadió TBAF (1.85 ml, 1.85 mmol) a una sol. agitada de **197** (1.03 g, 1.54 mmol) en THF (12 ml) a 0°C, y la m.r. se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla en bruto se diluyó con salmuera y EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 790 mg de un sólido pegajoso. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 735 mg de un sólido pegajoso incoloro. Este aceite se trituroó con pentano, y el disolvente se retiró al vacío para dar 640 mg de un sólido amorfo de color blanco. De este modo se cristalizó a partir de MeOH, y se evaporó el disolvente al vacío para dar 560mg de un sólido de color blanco. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 555 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 μm 250x20mm, fase móvil: 70% CO_2 , 30% mezcla de MeOH/iPrOH 50/50 v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar un aceite incoloro que se cristalizó a partir de ACN, se filtró y se secó para dar 331 mg de **Co. 92**, sólido de color blanco (43%). p.f.: 132 °C (dsc).

40 **Ejemplo A94: Preparación de Co. 93**



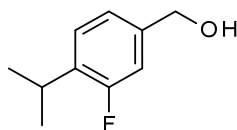
a- **Síntesis de Int. 198:**

5 Una sol. de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (= metiléster del ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico) (1.22 g, 5.24 mmol) e isopropeniltrifluoroborato de potasio (1.60 g, 10.5 mmol) en isopropanol (14 ml) se trató con Et₃N (2.92 ml, 21.0 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (215 mg, 262 µmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. Las mezclas en bruto se combinaron y diluyeron con EtOAc y se lavaron con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 4.53 g de Int. **198**, aceite de color pardo (cuant. salvo impurezas), usada tal cual para la etapa siguiente.



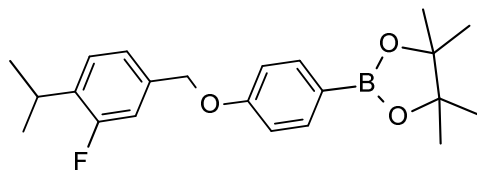
b- **Síntesis de Int. 199:**

15 Se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10% (600 mg, 564 µmol) en una sol. de **198** (4.53 g, 23.3 mmol) en EtOH (50 ml). La m.r. se hidrogenó (7 bares) durante 3 h a t.a. La sol. se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se evaporó para dar un residuo de color rojo. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (fase móvil: Et₂O). El filtrado se evaporó a sequedad para dar 2.79 g de Int. **199**, aceite de color amarillo (61%).



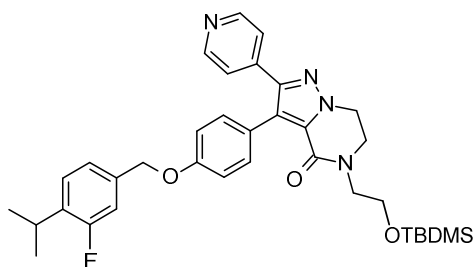
c- **Síntesis de Int. 200:**

20 Una sol. de **199** (2.69 g, 13.1 mmol) en Et₂O (50 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LAH (1.04g, 27.4 mmol). La m.r. se agitó a 0°C durante 90 min. después se inactivó con agua (1.0 ml), una sol. 3N de NaOH (1.0 ml) y agua (3 ml). La sol. se filtró sobre una frita de vidrio y se evaporó el filtrado. El aceite de color amarillo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g, Merck, gradiente de fase móvil: de heptano 80%, EtOAc 20% a heptano 70%, EtOAc 30%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.25 g de Int. **200**, aceite incoloro (52%).



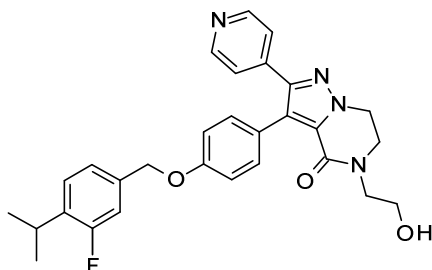
d- **Síntesis de Int. 201:**

30 Una sol. de **7** (1.36 g, 6.19 mmol) y **200** (1.25 g, 7.43 mmol) en THF seco (20 ml) se trató con PPh₃ (1.95 g, 7.43 mmol) y DBAD (1.71 g, 7.43 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 17 h después se concentró al vacío. El concentrado se vertió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 45 g, Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de heptano 90%, EtOAc 10% a heptano 70%, EtOAc 30%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.25g de Int. **201**, sólido de color blanco (98%).



e- **Síntesis de Int. 202:**

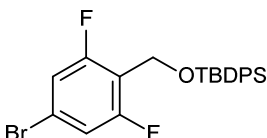
Una sol. de **28** (1.20 g, 2.66 mmol) y **201** (1.97 g, 5.32 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H₂O (6 ml) se trató con K₃PO₄ (1.69 g, 7.98 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (218 mg, 266 μmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La mezcla en bruto se vertió en DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color negro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm, 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.53 g de Int. **202**, sólido de color blanco (94%).



f- **Síntesis de Co. 93:**

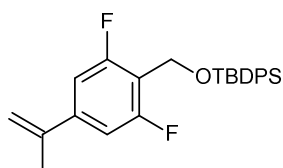
Se añadió TBAF (2.51 ml, 2.51 mmol) a una sol. agitada de **202** (1.53 g, 2.49 mmol) en THF (25 ml) a 0°C, y la m.r. se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla en bruto se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (95:5). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.52 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm, 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 572 mg, aceite pegajoso que se cristalizó a partir de EtOH, se filtró y se secó para dar 224 mg, sólido de color blanco. El filtrado y el sólido se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 417 mg de un residuo. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5μm 250*20mm, fase móvil: 70% CO₂, 30% mezcla de MeOH/iPrOH 50/50 v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 267 mg que se cristalizó a partir de EtOH, se filtró y se secó para dar 256 mg de **Co. 93**, sólido de color blanco (45%). p.f.: 183°C (dsc).

25 **Ejemplo A95: Preparación de Co. 94**



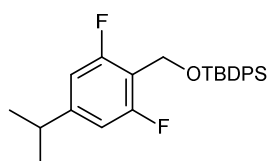
a- **Síntesis de Int. 203:**

Se añadió terc-butildifenilclorosilano (4.3 ml, 17 mmol) a una sol. de alcohol 4-bromo-2,6-difluorobencílico (2.5 g, 11 mmol) e imidazol (2.3 g, 33 mmol) en DCM (106 ml) a t.a. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 7.5 g, aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm 120 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 95/15 a 85/15/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 6.2 g de Int. **203**, aceite incoloro usado tal cual para la etapa siguiente.



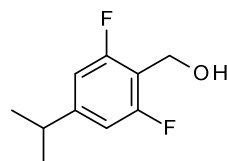
b- Síntesis de Int. 204:

En un vial para microondas, una mezcla de **203** (2.0 g, 4.3 mmol), CsF (1.5 g, 9.5 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.9 ml, 4.8 mmol) en THF seco (40 ml) se purgó con N₂. Se añadió Pd(tBu₃P)₂ (111 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite® y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 80 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.8 g de Int. **204**, aceite de color amarillo (98%).



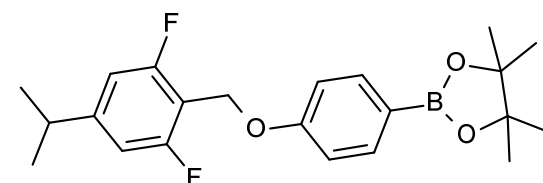
c- Síntesis de Int. 205:

Una solución de **204** (1.8 g, 4.3 mmol), formiato de amonio (1.6 g, 26 mmol), Pd/C al 10% (226 mg, 0.21 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (22 ml) se sometió a reflujo durante 30min. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se concentró el filtrado. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.7g de Int. **205**, aceite incoloro (94%).



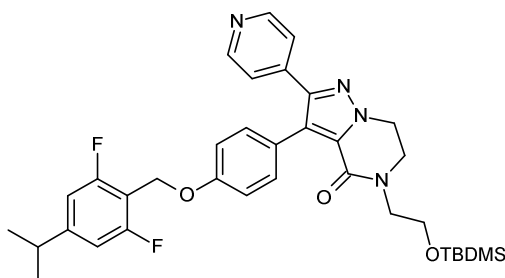
d- Síntesis de Int. 206:

Se añadió gota a gota TBAF (4.8 ml, 4.8 mmol) a una sol. de **205** (1.7 g, 4.0 mmol) en THF (39 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 10h a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 40 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.2g de Int. **206** en bruto, usado tal cual en la etapa siguiente.



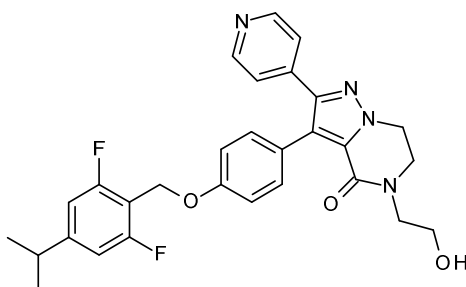
e- Síntesis de Int. 207:

En atmósfera de N₂, se añadió DBAD (1.4 g, 6.2 mmol) en porciones a una sol. de **206** (1.2 g, 5.1 mmol), **7** (1.4 g, 6.2 mmol), PPh₃ sop. (1.9 g, 6.2 mmol) en THF seco (30 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 3 días. Se filtró PPh₃ sop. y el filtrado se evaporó para dar 5.0 g, aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm 80 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 1.45 g de Int. **207**, sólido de color amarillo (72%).



f- **Síntesis de Int. 208:**

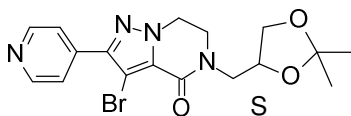
5 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.48 g, 1.1 mmol), **207** (0.5 g, 1.3 mmol), K_3PO_4 (0.91 g, 4.3 mmol) en 1,4-dioxano (4.7 ml) y H_2O (1.7 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (88 mg, 0.11 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a $80\text{ }^\circ C$ durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1g, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular $30\text{ }\mu m$, 25 g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH de 100/0/0 a 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.44 g de Int. **208**, aceite de color amarillo
10 usado tal cual en la etapa siguiente.



g- **Síntesis de Co. 94:**

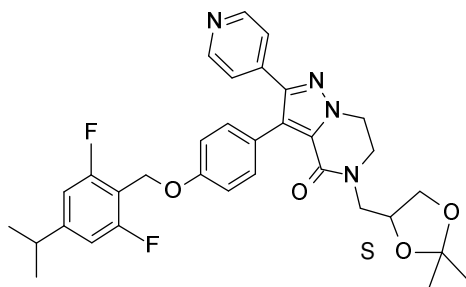
15 Se añadió gota a gota TBAF (0.84 ml, 0.84 mmol) a una sol. de **208** (0.44 g, 0.69 mmol) en THF (7 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, $30\text{ }\mu m$, 12 g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 210 mg que se trituraron en Et_2O . El sólido de color blanco se filtró, se lavó y se secó para dar 145 mg de **Co. 94**, sólido de color blanco (40%). p.f.: $194\text{ }^\circ C$ (dsc).

20 Ejemplo A96: Preparación de Co. 95a y Co. 95



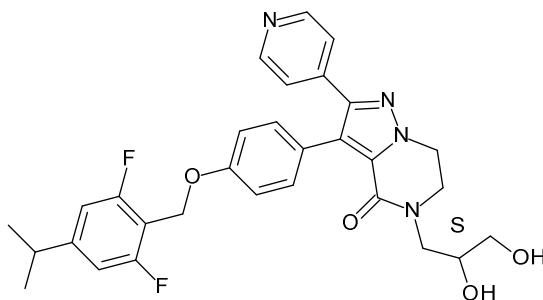
a- **Síntesis de Int. 209:**

25 Se añadió NaH al 60% (2.5 g, 61.4 mmol) a **4** (12 g, 41 mmol) en DMSO (120 ml) a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 2h después se añadió P-toluenosulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (14 g, 49.1 mmol) en porciones y la m.r. se agitó durante 15h. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM y agua. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 15g. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH irregular $35\text{-}40\text{ }\mu m$ GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% CH_3OH 0.1% NH_4OH).
30 Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 8 g de Int. **209** (S) (48%).



b- Síntesis de Co. 95a:

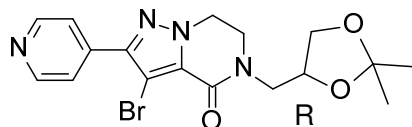
En un vial para microondas, una mezcla de **209** (0.44 g, 1.1 mmol), **207** (0.5 g, 1.3 mmol), K_3PO_4 (0.91 g, 4.3 mmol) en 1,4-dioxano (4.7 ml) y H_2O (1.7 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (88 mg, 0.11 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 0.85 g, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 25 g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH de 100/0/0 a 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 0.3g de **Co. 95a** (S), aceite de color amarillo (47%).



c- Síntesis de Co. 95:

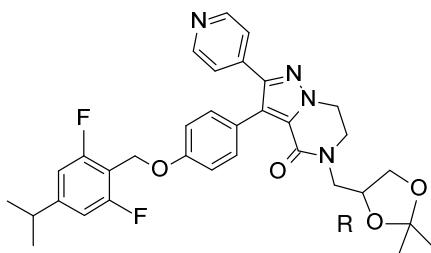
Una sol. de **Co. 95a** (0.3 g, 0.51 mmol) y HCl 3N (0.85 ml, 2.5 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 4 g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH , de 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 141 mg. El residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 μm 300g Merck, fase móvil: 40% heptano, 10% MeOH, 50% EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 103 mg de sólido de color blanco. El sólido se trituró en Et_2O , se filtró y se secó para dar 99 mg de **Co. 95** (S), polvo de color blanco (35%). p.f.: 227°C (dsc); $[\alpha]_D^{20}$: -18.24° (589 nm, c 0.34% p/v, DMF, 20 °C)

Ejemplo A97: Preparación de Co. 96a y Co. 96



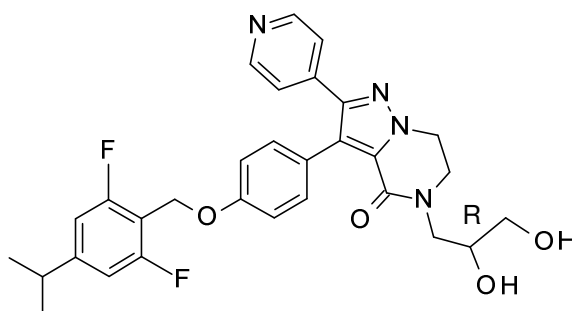
a- Síntesis de Int. 211:

Se añadió NaH al 60% (1.64 g, 41 mmol) a **4** (8 g, 27.3 mmol) en DMSO (80 ml) a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió P-toluenosulfonato de (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (9.4 g, 32.7 mmol) en porciones y la m.r. se agitó durante 15h. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 10.75 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH irregular 35-40 μm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% CH_3OH 0.1% NH_4OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 5.55 g de Int. **211** (R) (50%).



b- Síntesis de Co. 96a:

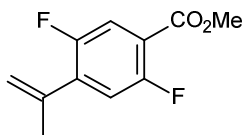
En un vial para microondas, una mezcla de **211** (0.41 g, 1.0 mmol), **207** (0.47 g, 1.2 mmol), K_3PO_4 (0.86 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (4.4 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (83 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.1 g, aceite de color pardo. La mezcla se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 25 g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 0.2 g de **Co. 96a** (R), aceite incoloro.



c- Síntesis de Co. 96:

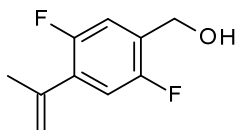
Una sol. de **Co. 96a** (0.2 g, 0.34 mmol) y HCl 3N (0.57 ml, 1.7 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 190 mg, aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Sunfire 5 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH_4OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2% a NH_4OH al 1% , DCM al 90%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 63 mg de sólido de color blanco. Este sólido se trituró en Et_2O , se filtró y se secó para dar 50 mg de **Co. 96** (R), sólido de color blanco (27%). p.f.: 228°C (dsc); $[\alpha]_D^{25}$: +17.22° (589 nm, c 0.302% p/v, DMF, 20 °C)

Ejemplo A98: Preparación de Co. 97



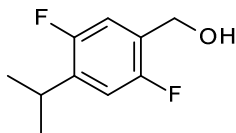
a- Síntesis de Int. 213:

En un vial para microondas, una mezcla de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (1.5 g, 6.0 mmol), CsF (2.0 g, 13 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.2 ml, 6.6mmol) en THF seco (60 ml) se purgó con N_2 . Se añadió $Pd(tBu_3P)_2$ (153 mg, 0.30 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró sobre Celite® y se evaporó para dar 2 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 40 g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1g de Int. **213**, aceite de color amarillo (79%).



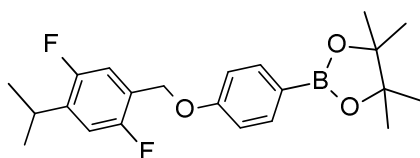
b- Síntesis de Int. 214:

- Se añadió gota a gota el **213** (1.0 g, 4.7 mmol) en THF seco (7.5 ml) a una suspensión de LAH (0.39 g, 10 mmol) en THF seco (7.5 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. Se añadieron agua (1.4 ml) y después DCM (75 ml) muy lentamente y se agitó la mezcla durante 20min. Se añadió MgSO₄ y la fracción insoluble se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó a sequedad para dar 0.89 g de Int. **214**, aceite de color pardo pálido (100%).



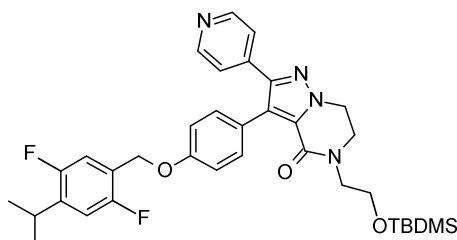
c- **Síntesis de Int. 215:**

- 10 Una solución de **214** (0.89 g, 4.8 mmol), formiato de amonio (1.8 g, 29 mmol), Pd/C al 10% (258 mg, 0.24 mmol) en THF (7ml) y MeOH (22 ml) se sometió a reflujo durante 30 min. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se concentró el filtrado. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.83 g de Int. **215**, aceite incoloro (92%).



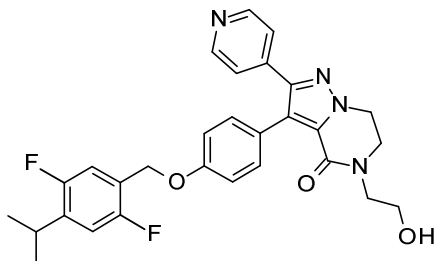
15 d- **Síntesis de Int. 216:**

- 20 En atmósfera de N₂, se añadió DBAD (1.2 g, 5.3 mmol) en porciones a una sol. de **215** (0.83 g, 4.5 mmol), **7** (1.2 g, 5.3 mmol), PPh₃ sop. (1.7 g, 5.3 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró PPh₃ sop. y el filtrado se evaporó para dar 4.0 g, aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm 120 g GraceResolve™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.26 g de Int. **216**, aceite de color amarillo pálido (73%).



e- **Síntesis de Int. 217:**

- 25 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.42 g, 0.94 mmol), **216** (0.4 g, 1.0 mmol), K₃PO₄ (0.80g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 0.9 g, aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25 g GraceResolve™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.55 g de Int. **217**, aceite de color amarillo pálido (93%).

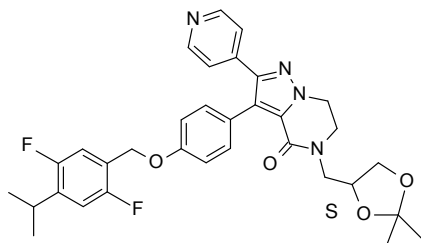


f- **Síntesis de Co. 97:**

35

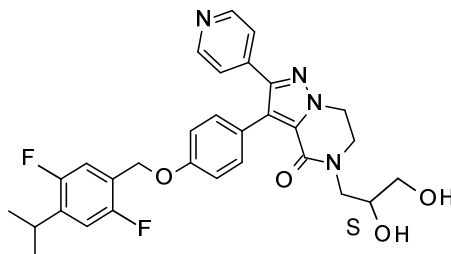
Se añadió gota a gota TBAF (1.0 ml, 1.0 mmol) a una sol. de **217** (0.55 g, 0.87 mmol) en THF (8.5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a.. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 25 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 370 mg que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.23 g, sólido de color blanco. El sólido de color blanco y el filtrado se combinaron y evaporaron para dar un residuo. El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: Amino 6 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 85% CO₂, 15% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 287 mg que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 199 mg de **Co. 97**, sólido de color blanco (44%). p.f.: 147°C (dsc).

Ejemplo A99: Preparación de Co. 98a y Co. 98



a- Síntesis de Co. 98a:

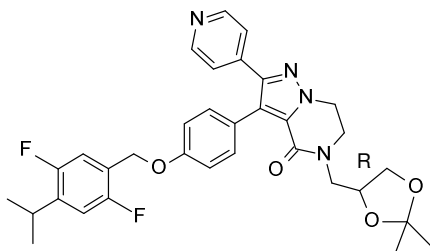
En un vial para microondas, una mezcla de **209** (0.38 g, 0.94 mmol), **216** (0.4 g, 1.0 mmol), K₃PO₄ (0.80 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (3x). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar a aceite de color pardo (1g). El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μ m, 25 g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.43g de **Co. 98a** (S), polvo de color beis (78%).



b- Síntesis de Co. 98:

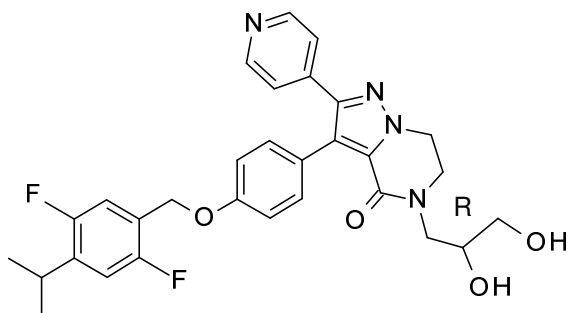
Una sol. de **Co. 98a** (0.43 g, 0.73 mmol) y HCl 3N (1.2 ml, 3.6 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 96/4/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 350 mg, aceite incoloro. Este aceite se cristalizó a partir de Et₂O y el sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 318 mg. El sólido se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 80% CO₂, 20% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 241 mg, sólido de color blanco, que se trituró en Et₂O, se filtró y se secó para dar 215 mg de **Co. 98** (S), sólido de color blanco (54%). p.f.: 184°C (dsc); [α]_D: -17.99 ° (589 nm, c 0.339% p/v, DMF, 20 °C).

Ejemplo A100: Preparación de Co. 99a y Co. 99



a- **Síntesis de Co. 99a:**

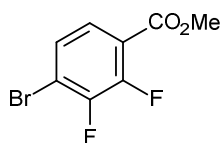
En un vial para microondas, una mezcla de **211** (0.38 g, 0.94 mmol), **216** (0.4 g, 1.0 mmol), K₃PO₄ (0.80 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.32 g de **Co. 99a** (R), aceite incoloro (58%).



b- **Síntesis de Co. 99:**

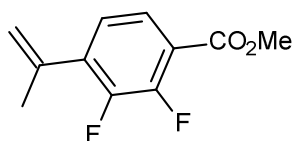
Una sol. de **Co. 99a** (0.32 g, 0.54 mmol) y HCl 3N (0.91 ml, 2.7 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en. NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 300 mg. El residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6µm 150x21.2mm, fase móvil: 80% CO₂, 20% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 191 mg de sólido de color blanco. Este sólido se trituró en Et₂O, se filtró y se secó para dar 160 mg de **Co. 99** (R), sólido de color blanco (54%). p.f.: 183°C (dsc); [α]_D: +17.82 ° (589 nm, c 0.331% p/v, DMF, 20 °C).

Ejemplo A101: Preparación de Co. 100



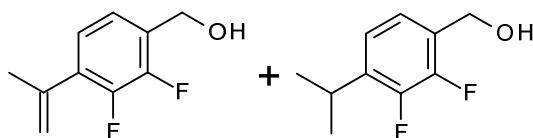
a- **Síntesis de Int. 220:**

Se añadió lentamente H₂SO₄ (1.1 ml, 21 mmol) a una sol. de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (2.5 g, 10.5 mmol) en MeOH (40 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se basificó con K₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2.6 g de Int. **220**, aceite incoloro que se cristalizó en un sólido de color blanco (98%).



b- **Síntesis de Int. 221:**

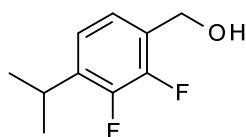
- 5 En un tubo schlenk, una mezcla de **220** (2.5g,), CsF (3.3 g, 22 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.0 ml, 11 mmol) en THF seco (60 ml) se purgó con N₂. Se añadió Pd(tBu₃P)₂ (254 mg, 0.50 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró sobre Celite® y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 80g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.8 g de Int. **221**, aceite de color amarillo (85%).



c- **Síntesis de Int. 222:**

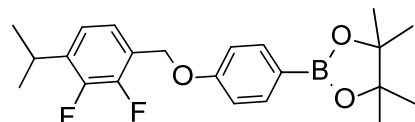
- 10 Se añadió gota a gota el **221** (1.8 g, 8.5 mmol) en THF seco (14 ml) a una suspensión de LAH (0.39 g, 10 mmol) en THF seco (14 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron muy lentamente agua (1.4 ml) y después DCM (75 ml) y se agitaron durante una noche. Se añadió MgSO₄ y la fracción insoluble se filtró sobre un lecho de Celite® y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 1.5g de mezcla de Int. **222**, aceite de color pardo. La mezcla se usó como tal en la siguiente etapa.

15



d- **Síntesis de Int. 223:**

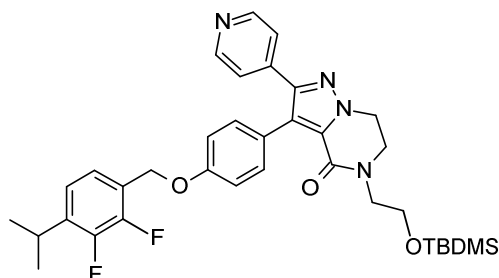
- 20 **222** (1.5g, 8.1 mmol), formiato de amonio (3.0 g, 49 mmol), Pd/C al 10% (433 mg, 0.41 mmol), THF (14 ml) y MeOH (44 ml) se sometieron a reflujo durante 30 min. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó con EtOAc, y se concentró el filtrado. El residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.47 g de Int. **223**, aceite incoloro (97%).



e- **Síntesis de Int. 224:**

- 25 En atmósfera de N₂, se añadió DBAD (2.2 g, 9.5 mmol) en porciones a una sol. de **223** (1.47 g, 7.9 mmol), **7** (2.1 g, 9.5 mmol), PPh₃ sop. (3.0 g, 9.5 mmol) en THF seco (60 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. Se filtró PPh₃ sop. y el filtrado se evaporó para dar 8 g, aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm 120 g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.36 g de Int. **224**, aceite de color amarillo pálido, que se cristalizó en un sólido de color beis (77%).

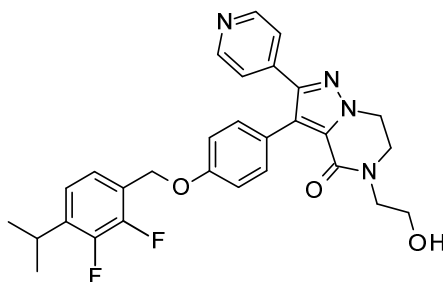
30



f- **Síntesis de Int. 225:**

- 35 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.42 g, 0.94 mmol), **224** (0.4 g, 1.0 mmol), K₃PO₄ (0.80 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1g de un residuo que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.6 g de Int. **225**, aceite de color amarillo (100%).

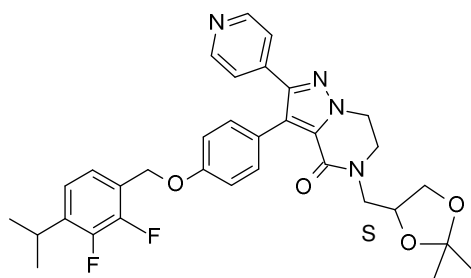
40



g- **Síntesis de Co. 100:**

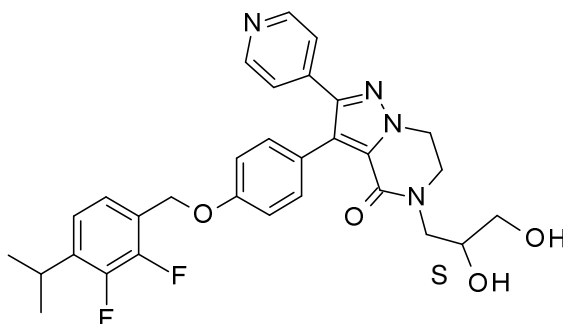
5 Se añadió gota a gota TBAF (1.1 ml, 1.1 mmol) a una sol. de **225** (0.60 g, 0.95 mmol) en THF (9.3 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 25 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 96/4/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 450 mg. Este residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sunfire C18 Xbridge 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 70% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 30% ACN a 100% ACN). Se recogieron 295 mg y se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 257 mg de **Co. 100**, sólido de color blanco (52%). p.f.: 172°C (dsc).

Ejemplo A102: Preparación de Co. 101a y Co. 101



15 a- **Síntesis de Co. 101a**

En un vial para microondas, una mezcla de **209** (0.38 g, 0.94 mmol), **224** (0.4 g, 1.), K₃PO₄ (0.80 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μ m, 25g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.33g de **Co. 101a** (S), polvo de color beis (60%).



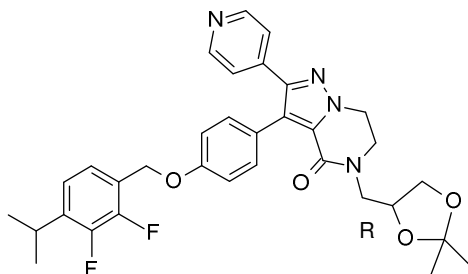
25 b- **Síntesis de Co. 101:**

Una sol. de **Co. 101a** (0.32 g, 0.54 mmol) y HCl 3N (0.91 ml, 2.7 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.4 g, aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sunfire C18 Xbridge 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 70% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 30% ACN a 100% ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad

para dar 210 mg que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.18 g de **Co. 101** (S), sólido de color blanco (61%). p.f.: 192°C (dsc); [α]_D: -19.88° (589 nm, c 0.2515% p/v, DMF, 20 °C)

Ejemplo A103: Preparación de Co. 102a y Co. 102

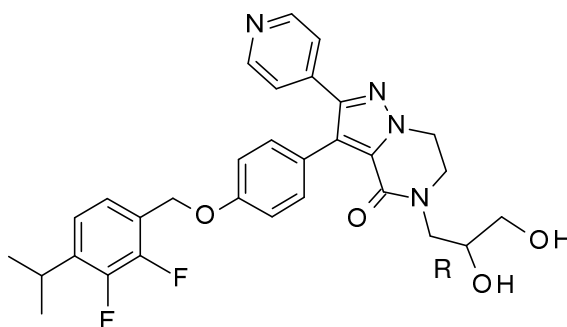
5



a- Síntesis de Co. 102a:

En un vial para microondas, una mezcla de **211** (0.38 g, 0.), **224** (0.4g , 1.0 mmol), K₃PO₄ (0.80 g, 3.7 mmol) en 1,4-dioxano (4.1 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.10 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. La mezcla en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm, 25g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.48 g de **Co. 102a** (R), aceite incoloro (87%).

15

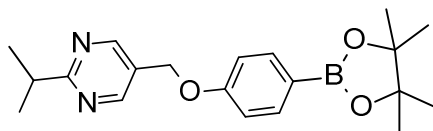


b- Síntesis de Co. 102:

Una sol. de **Co. 102a** (0.48 g, 0.82 mmol) y HCl 3N (1.4 ml, 4.1 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 520 mg, aceite incoloro. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sunfire C18 Xbridge 5μm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 70% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 30% ACN a 100% ACN). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 241 mg que se trituraron en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 215 mg de **Co. 102** (R), sólido de color blanco (48%). p.f. = 191°C (dsc); [α]_D: +19.28 ° (589 nm, c 0.249% p/v, DMF, 20 °C).

25

Ejemplo A104: Preparación de Co. 103



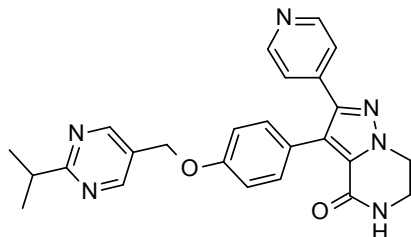
a- Síntesis de Int. 228:

30

Se añadió DBAD (446 mg, 1.94 mmol) a una sol. agitada de **7** (305 mg, 1.38 mmol), (2-isopropilpirimidin-5-il)metanol (295 mg, 1.94 mmol) y PPh₃ sop. (606 mg, 1.94 mmol) en THF (7 ml) en atmósfera de N₂ a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después, se añadieron PPh₃ sop. (130 mg; 0.416mmol) y DBAD (96 mg, 0.416 mmol) adicionales en atmósfera de N₂, y se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 50%, heptano 50%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 800 mg de un sólido que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 30

35

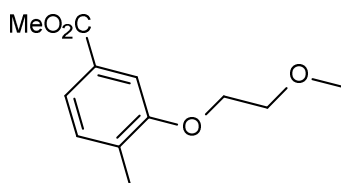
g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 40%, heptano 60%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 590 mg de Int. **228**, sólido (90%, pureza del 75%), usado tal cual para la etapa siguiente.



5 **b- Síntesis de Co. 103:**

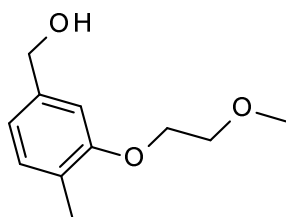
Una mezcla de **4** (150 mg, 0.512 mmol), **228** (590 mg, 1.25 mmol), K_3PO_4 (434 mg, 2.05 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (29 mg, 0.102 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 51.2 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 , y se agitó durante 68h a 80°C. El material en bruto se trató con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido de color negro. El sólido se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a MeOH 10%, DCM 90%). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 175 mg, sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante SFC aquiral en (2-
10 etilpiridina 6 μ m 150x21.2mm; fase móvil: 0.3% $iPrNH_2$, 80% CO_2 , 20% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se concentraron al vacío para dar 161 mg de **Co. 103**, sólido de color blanco (71%). p.f.: 235 °C (dsc).
15

Ejemplo A105: Preparación de Co. 104



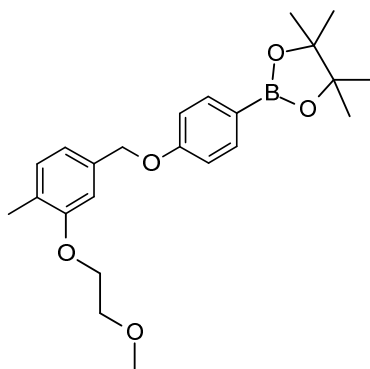
20 **a- Síntesis de Int. 229:**

3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (2.5 g, 15 mmol), metil éter de 2-bromoetil (1.5 ml, 16.5 mmol), K_2CO_3 (3.1 g, 22.5 mmol) en ACN (40 ml) a 80°C durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45 μ m 40g GRACE, gradiente de fase móvil: 100% DCM a 99/1 DCM/MeOH). Las fracciones
25 puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.8g de Int. **229** (78%).



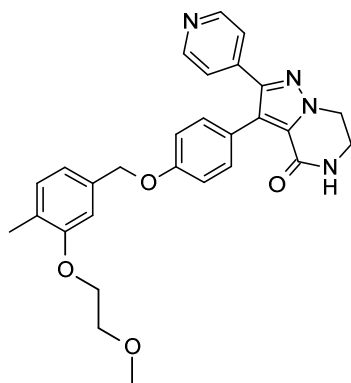
b- Síntesis de Int. 230:

Se añadió LAH (287 mg, 7.5 mmol) cuidadosamente a 5°C a una sol. de **229** (1.5 g, 6.3 mmol) en THF (20 ml). La
30 mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se añadió agua cuidadosamente a 5°C y se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 1.2 g de Int. **230** (97%).



c- **Síntesis de Int. 231:**

5 **230** (1.2 g, 6.1 mmol), **Z** (1.6 g, 7.3 mmol), PPh₃ sop. (2.4 g, 9.2 mmol) en THF (40 ml). DBAD (2.1 g, 9.2 mmol) se añadió en porciones a t.a. y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40µm 30g Merck, fase móvil: 60/40 heptano/EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.2 g de Int. **231** (49%).

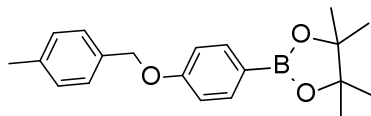


d- **Síntesis de Co. 104:**

10 Una mezcla de **4** (400 mg, 1.36 mmol), **231** (0.71 g, 1.8 mmol), K₃PO₄ (1.16 g, 5.46 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y H₂O (3 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (80.4 mg, 0.29 mmol) y Pd(OAc)₂ (32 mg, 0.14 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 8h a 80°C. El material en bruto se vertió en agua y DCM, el residuo se recogió en DCM y el filtrado se eliminó por filtración. Se evaporó la capa madre y el residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45µm 40g MATREX, fase móvil: 97/3 DCM/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 150 mg de un residuo que se recogió en Et₂O, el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 79 mg de **Co. 104** (12%). p.f.: 190°C (dsc).

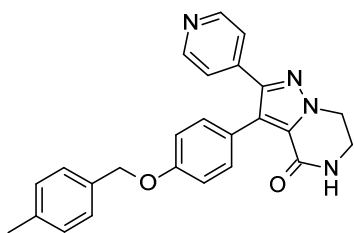
Ejemplo A106: Preparación de Co. 105

20



a- **Síntesis de Int. 232:**

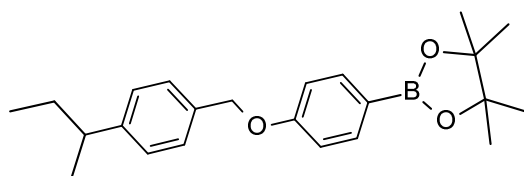
25 Una sol. de 4-metilbencilbromuro (1.06 g, 4.81 mmol) en ACN (10 ml) se trató con K₂CO₃ (0.798 g, 5.78 mmol) y **Z** (0.98 g, 5.3 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 18 h a TA. Después, se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.6 g de Int. **232** (100%).



b- Síntesis de Co. 105:

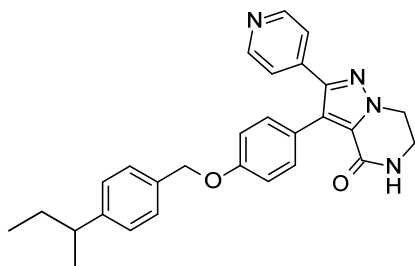
5 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (300 mg, 1.02 mmol), **232** (431 mg, 1.33 mmol), K₃PO₄ (911 mg, 4.29 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H₂O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (60 mg, 0.214 mmol) y Pd(OAc)₂ (24 mg, 0.107 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 530 mg de residuo en bruto. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (Sílice Stability 2 µm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 5% a NH₄OH al 1%, DCM al 89%, MeOH al 10%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 255 mg en forma de un sólido de color blanco. El sólido se recogió en Et₂O, se filtró y se secó para dar 225 mg de **Co. 105**, polvo de color blanco (54%). p.f.: 259°C (dsc).

Ejemplo A107: Preparación de Co. 106



15 **a- Síntesis de Int. 233:**

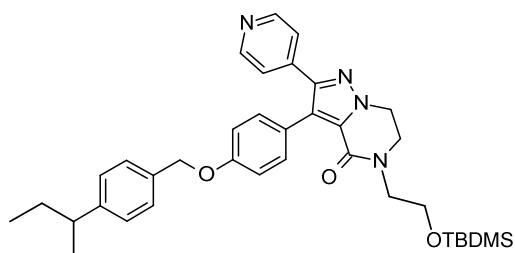
Se añadió DBAD (3.8 g, 16.4 mmol) en porciones a una mezcla de 4-(1-metilpropil)-bencenometanol (1.8 g, 11 mmol), **7** (2.4 g, 11 mmol), PPh₃ sop. (5.1 g, 16.4 mmol) en THF (30ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 15h, se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se vertió en agua y K₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 7 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 95% heptano 5% EtOAc a 80% heptano 20% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 3.3 g que se cristalizaron a partir de heptano, se filtraron y se secaron para dar 0.726 g de Int. **233** (18%). El filtrado se evaporó a sequedad para dar 2.6 g. Este residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g MERCK, fase móvil: 95% heptano, 0.3% MeOH, 5% EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 1.75 g de Int. **233**. Se combinaron ambas fracciones para dar 2.47g de Int. **233** (rendimiento global: 62%).



b- Síntesis de Co. 106:

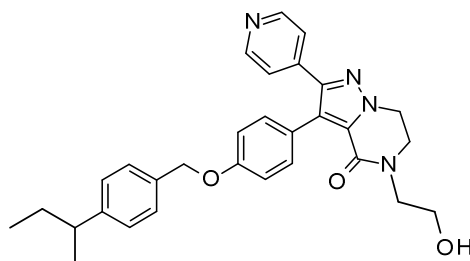
30 Una mezcla de **4** (380 mg, 1.3 mmol), **233** (726 mg, 2 mmol), K₃PO₄ (1.1 g, 5.2 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y H₂O (2.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (72.7 mg, 0.26 mmol) y Pd(OAc)₂ (29.1 g, 0.13 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 18h a 80°C. Se añadieron agua y K₂CO₃ y después EtOAc. Se filtró la mezcla y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM 5% CH₃OH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad. El producto se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 188 mg de **Co. 106** (32%). p.f.: 229 °C (dsc).

Ejemplo A108: Preparación de Co. 107



a- **Síntesis de Int. 234:**

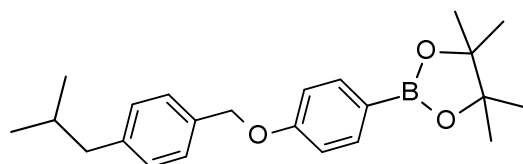
5 Se añadió NaH al 60% (0.115 g, 2.9 mmol) a una suspensión de **Co. 106** (1 g, 2.21 mmol) en DMF (15 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.57 ml, 2.65 mmol) y se agitó durante 20h. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (120 g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 97% DCM 3% CH₃OH 0.1% NH₄OH). Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 1.07 g de Int. **234** (79%).



10 b- **Síntesis de Co. 107:**

15 Se añadió gota a gota TBAF (2.1 ml, 2.1 mmol) a una sol. de **234** (1.1 g, 1.8 mmol) en THF (17 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.64 g de **Co. 107** (74%). p.f.: 163°C (dsc).

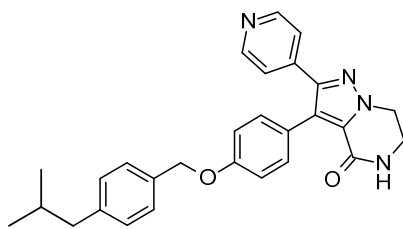
Ejemplo A109: Preparación de Co. 108



20 a- **Síntesis de Int. 235:**

25 Se añadió DBAD (3.8 g, 16.4 mmol) en porciones a una mezcla de alcohol 4-iso-butilbencílico (1.8 g, 11 mmol), **Z** (2.4 g, 11 mmol), PPh₃ sop. (5.1 g, 16.4 mmol) en THF (30 ml) a t.a.. La mezcla se agitó durante 15h. Se filtró la fracción insoluble y se lavó con EtOAc. El filtrado se vertió en agua y K₂CO₃. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 7.9 g. Se añadió heptano y se filtró la fracción insoluble. El filtrado se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 90% heptano 10% EtOAc). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 2.8 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g MERCK, fase móvil: 95% heptano, 0.3% MeOH, 5% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.8 g de Int. **235** (37%).

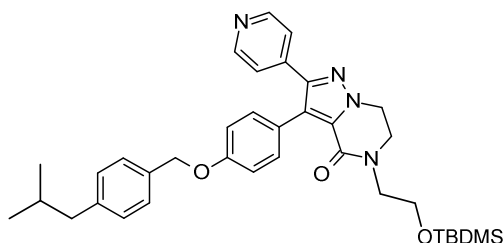
30



b- **Síntesis de Co. 108:**

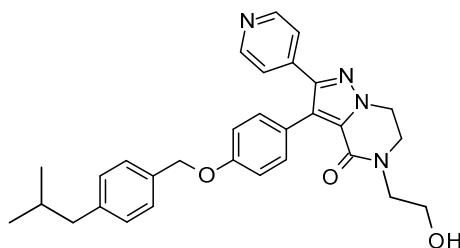
Una mezcla de **4** (0.96 g, 3.3 mmol), **235** (1.8 g, 4.9 mmol), K_3PO_4 (2.8 g, 13.1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y H_2O (2.5 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron PCy_3 (184 mg, 0.655 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (73.6 mg, 0.33 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 18h a $80^\circ C$. Se añadieron agua y K_2CO_3 y después EtOAc. Se filtró la mezcla y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 2 g. El residuo se cristalizó a partir de MeOH, se filtró y se secó para dar 1.33 g que se purificó mediante LC prep. (40g de $SiOH$ 30 μm Interchim, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM, 5% CH_3OH , 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 0.88 g que se cristalizaron a partir de MeOH, se filtraron y se secaron para dar 249 mg de **Co. 108** (17%). p.f.: $233^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A110: Preparación de Co. 109



a- **Síntesis de Int. 236:**

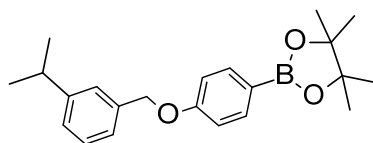
Se añadió NaH al 60% (78.1 mg, 1.9 mmol) a una suspensión de **Co. 108** (0.68 g, 1.5 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.39 ml, 1.8 mmol) y se agitó durante 20h. La mezcla se vertió en agua y K_2CO_3 , y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de $SiOH$ irregular 35-40 μm GraceResolvTM, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 97% DCM 3% CH_3OH 0.1% NH_4OH). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 0.75 g de Int. **236** (86 %).



b- **Síntesis de Co. 109:**

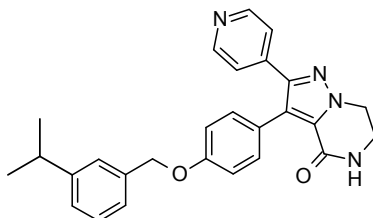
Se añadió gota a gota TBAF (1.5 ml, 1.5 mmol) a una sol. de **236** (0.75 g, 1.3 mmol) en THF (12 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. ($SiOH$ regular, 30 μm , 25g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH , 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.60 g, aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et_2O . El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.38 g de **Co. 109** (62%).

Ejemplo A111: Preparación de Co. 110



a- **Síntesis de Int. 237:**

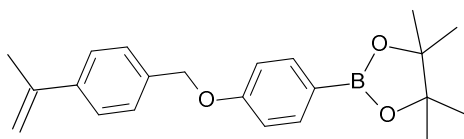
5 A una suspensión de (3-isopropilfenil)metanol (586 mg, 2.66 mmol), **7** (520 mg, 2.77 mmol), PPh₃ sop. (2.86 g, 3.46 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió DBAD (797 mg, 3.46 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Después se filtró la m.r. a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 1.88 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, carga de sólido, 30 g Merck, fase móvil: heptano 90%, EtOAc 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 710 mg de Int. **237**, aceite incoloro (76%).



b- Síntesis de Co. 110:

10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **4** (197 mg, 0.672 mmol), **237** (710 mg, 2.015 mmol), K₃PO₄ (570 mg, 2.69 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (1 ml) se purgó con N₂. Se añadieron PCy₃ (38 mg, 0.134 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 67.2 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se selló el tubo y se agitó la m.r. durante 18h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 600 mg, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40μm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 269 mg, sólido de color blanco. El sólido se lavó mediante Et₂O, se filtró y se secó para dar 202 mg de **Co. 110**, sólido de color blanco (69%). p.f.: 268°C (dsc).

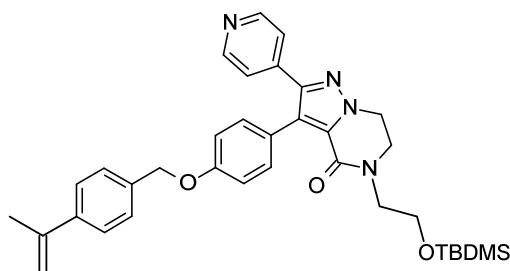
20 Ejemplo A112: Preparación de Co. 111



a- Síntesis de Int. 238:

25 A una suspensión de 4-(1-metiletenil)-bencenometanol (0.675 g, 4.56 mmol), **7** (1.2 g, 5.47 mmol), DBAD (1.26 g, 5.47 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió PPh₃ sop. (1.7 g, 5.47 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 2.76 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, fase móvil: heptano 90/EtOAc 10). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 648 mg de Int. **238** (40%, pureza del 70%). El Co. se usó tal cual para la etapa siguiente.

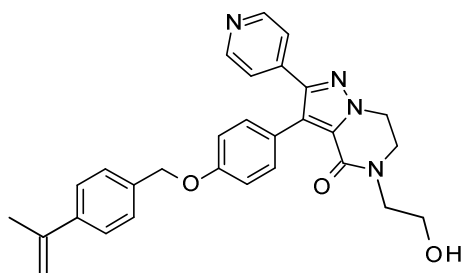
30



b- Síntesis de Int. 239:

35 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.663 g, 1.47 mmol), **238** (0.617 g, 1.76 mmol), K₃PO₄ (1.25 g, 5.87 mmol) en 1,4-dioxano (6.5 ml) y H₂O (2.3 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (120 mg, 0.15 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 1.39 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40μm 300g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, DCM al 99% y MeOH al 1%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 736 mg. Este residuo se purificó de nuevo mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6μm 150x21.2mm, fase móvil: 90% de CO₂, 10% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 385 mg de Int. **239** (44%).

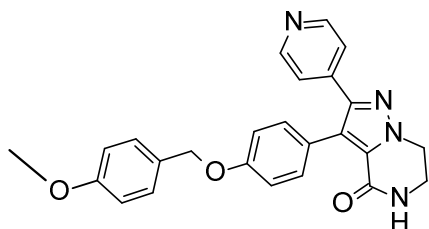
40



c- **Síntesis de Co. 111:**

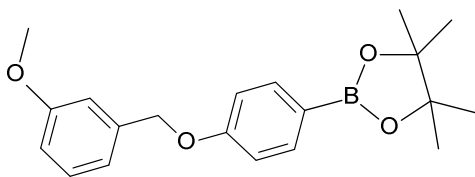
Se añadió gota a gota TBAF (0.78 ml, 0.78 mmol) a una sol. de **239** (0.385 g, 0.65 mmol) en THF (6 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a.. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 356 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 282 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 235 mg de **Co. 111** (76%). p.f.: 165°C (dsc).

10 **Ejemplo A113: Preparación de Co. 112**



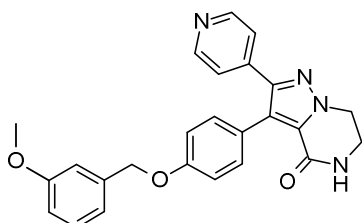
En un tubo Schlenk, una mezcla de **4** (700 mg, 2.39 mmol), ácido 4-(4'-metoxibenciloxi)fenilborónico (1.85 g, 7.16 mmol), K₃PO₄ (2.03 g, 9.55 mmol) en 1,4-dioxano (10.5 ml) y H₂O (3.5 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (134 mg, 0.478 mmol) y Pd(OAc)₂ (54 mg, 239 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo Schlenk se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (17ml) y se filtró sobre fritada de vidrio. El precipitado de color gris se lavó con agua (2x 20ml) y con Et₂O (2x 40ml). El sólido se recogió para dar 1.40 g que se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 85%, MeOH 15%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 700 mg de **Co. 112**, sólido de color blanco (69%).

Ejemplo A114: Preparación de Co. 113



25 a- **Síntesis de Int. 240:**

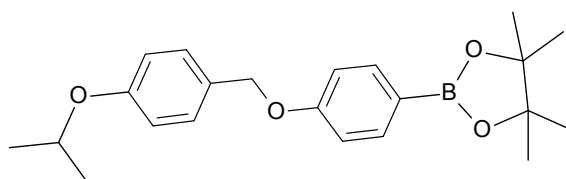
Una sol. de **7** (500 mg, 2.27 mmol) en ACN (5 ml) y DMF (1 ml) se trató con K₂CO₃ (377 mg, 2.73 mmol) y bromuro de 3-metoxibencilo (360 μ l, 2.50 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 54h a t.a.. Después, se añadieron agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 800 mg del Int. **240**, aceite incoloro (rendimiento cuant.).



b- **Síntesis de Co. 113:**

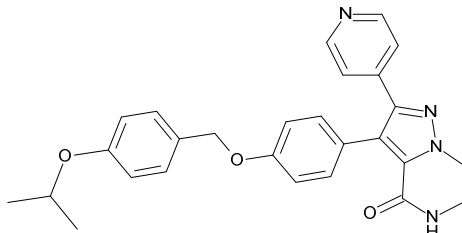
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **4** (230 mg, 0.784 mmol), **240** (800 mg, 2.35 mmol), K_3PO_4 (665 mg, 3.14 mmol) en 1,4-dioxano (3.5 ml) y H_2O (1.2 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (44 mg, 0.157 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 78.4 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . Entonces se selló herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 640 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 50 mg, sólido de color blanco, que se lavó con Et_2O , se filtró y se secó para dar 36 mg de **Co. 113**, un sólido de color blanco (11%). p.f.: 242°C (dsc).

Ejemplo A115: Preparación de Co. 114



a- Síntesis de Int. 241:

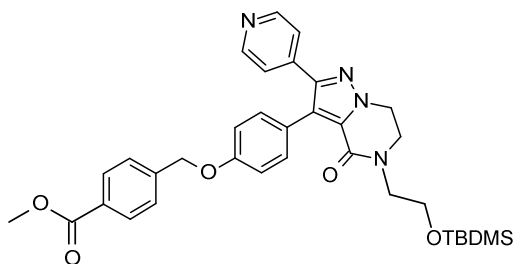
Una sol. de **7** (700 mg, 3.18 mmol), alcohol 4-isopropoxibencílico (793 mg, 4.77 mmol) y PPh_3 (1.25 g, 4.77 mmol) en DCM seco (20 ml) se trató con DBAD (1.10 g; 4.77 mmol) y se agitó a t.a. durante 18h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 590 mg de un residuo que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a MeOH 3%, DCM 97%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 590 mg de un sólido que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 24g Grace, gradiente de fase móvil de heptano 100% a EtOAc 40%, heptano 60%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 472 mg de Int. **241** (sólido; 40%).



b- Síntesis de Co. 114:

Una mezcla de **4** (120 mg, 0.409 mmol), **241** (471 mg, 1.02 mmol), K_3PO_4 (348 mg, 1.64 mmol) en 1,4-dioxano (2.1 ml) y H_2O (0.7 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (23 mg, 81.9 μ mol) y $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 40.9 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 , y se agitó durante 17h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 447 mg, sólido de color pardo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 300g MERCK, fase móvil: 95% DCM, 5% MeOH). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 100 mg de **Co. 114**, sólido de color blanco (54%). p.f.: 252 °C (dsc).

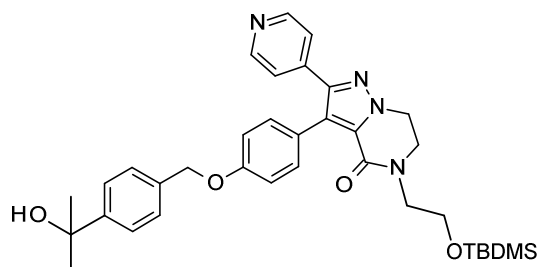
Ejemplo A116: Preparación de Co. 115



a- Síntesis de Int. 242:

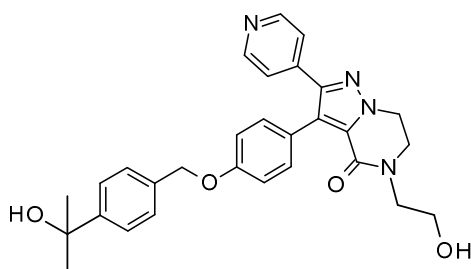
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.8 g, 1.77 mmol), **49** (0.848 g, 2.3mmol), K_3PO_4 (1.51 g, 7.1 mmol) en 1,4-dioxano (7.8 ml) y H_2O (2.8 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.145 g, 0.18 mmol)

5 y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.66 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.11 g de Int. **242** (100%).



b- Síntesis de Int. 243:

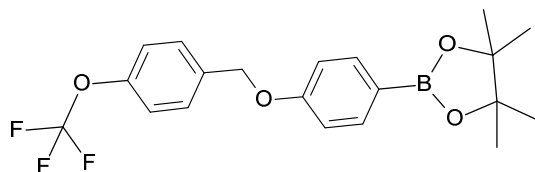
10 Se añadió MeMgCl (3.05 ml, 9.06 mmol) a una suspensión agitada de **242** (1.11 g, 1.81 mmol) en THF (17 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a 0° C durante 5 min, y después se calentó a t.a. y se agitó durante 2h. La m.r. se inactivó con sol. al 10% de NH₄Cl, y se trató con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.09 g de Int. **243** (cuant.), usado tal cual para la etapa siguiente.



15 **c- Síntesis de Co. 115:**

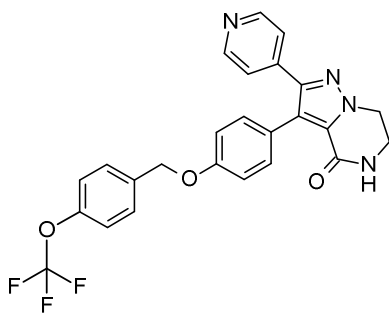
20 Se añadió gota a gota TBAF (2.02 ml, 2.02 mmol) a una sol. de **243** (1.03 g, 1.68 mmol) en THF (17 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 712 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 24g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 490 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 413 mg de **Co. 115**, sólido de color blanco (49%). p.f.: 193°C (dsc).

25 Ejemplo A117: Preparación de Co. 116



a- Síntesis de Int. 244:

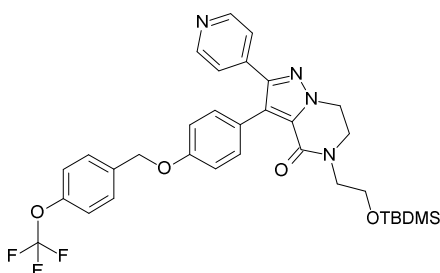
30 Se añadió DBAD (2.04 g, 8.86 mmol) a una mezcla de **7** (1.50 g, 6.82 mmol), alcohol 4-(trifluorometoxi)benílico (1.28 ml; 8.86 mmol) y PPh₃ sop. (2.95 g; 8.86 mmol) en DCM (30ml) y la m.r. se agitó en atmósfera de N₂ durante 17 h a t.a.. Después se filtró la m.r. a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. Después de la concentración del filtrado, el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, carga de sólido, 30g Merck, fase móvil: heptano 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.00g de Int. **244**, aceite de color amarillo (74%).



b- Síntesis de Co. 116:

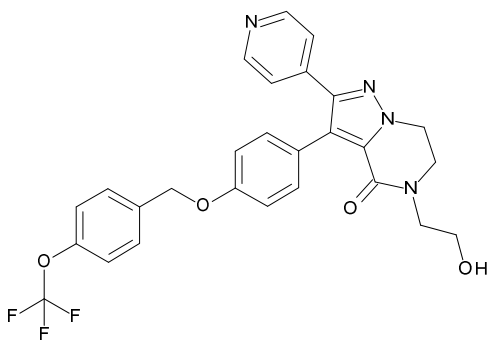
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (150 mg, 512 μmol), **244** (504 mg, 1.28 mmol), K_3PO_4 (455 mg, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (2.4 ml) y H_2O (0.8 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (30 mg, 107 μmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 mg, 53.6 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 17 h a 80°C . El material en bruto se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 40 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 400 mg, sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 180 mg de **Co. 116**, sólido de color blanco (73%). p.f.: 260°C (dsc).

Ejemplo A118: Preparación de Co. 117



a- Síntesis de Int. 245:

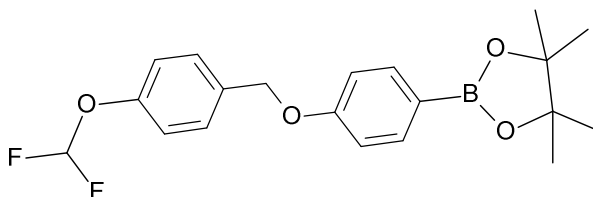
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.7 g, 1.55 mmol), **244** (0.935 g, 2 mmol), K_3PO_4 (1.32 g, 6.2 mmol) en 1,4-dioxano (6.8 ml) y H_2O (2.42 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (127 mg, 0.155 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80°C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.17 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 40 g Interchim, fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 923 mg de Int. **245** (93%, pureza del 85%), usado tal cual para la etapa siguiente.



b- Síntesis de Co. 117:

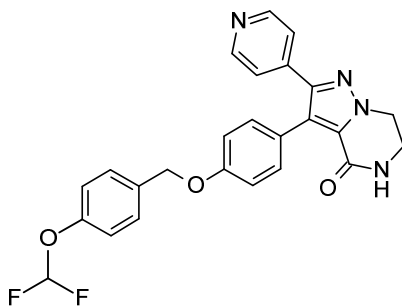
Se añadió gota a gota TBAF (1.73 ml, 1.73 mmol) a una sol. de **245** (920 mg, 1.44 mmol) en THF (14 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 865 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 12g GraceResolvTM, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 345 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 319 mg de **Co. 117** (42%). p.f.: 134°C (dsc).

Ejemplo A119: Preparación de Co. 118

a- **Síntesis de Int. 246:**

- 5 Una sol. de **7** (0.76 g, 3.45 mmol) en ACN (10 ml) se trató con K_2CO_3 (0.572 g, 4.14 mmol) y bromuro de 4-(difluorometoxi)bencilo (0.9 g, 3.8 mmol) a t.a. La m.r. se agitó durante 18 h a TA. Después, se añadieron agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.29 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 30g Merck, fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 0.73 g de Int. **246** (56%).

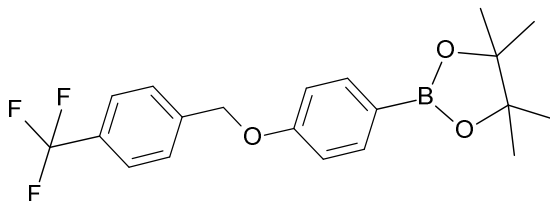
10

b- **Síntesis de Co. 118:**

- 15 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.023 mmol), **246** (0.5 g, 1.33 mmol), K_3PO_4 (0.91 g, 4.29 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (60 mg, 0.214 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0.11 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 745 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 300g MERCK, fase móvil: 40% heptano, 10% MeOH (+10% NH_4OH), 50% EtOAc). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 295 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 287 mg de **Co. 118** (61%). p.f.: 250°C (dsc).

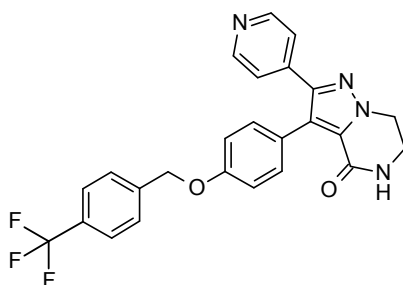
20

Ejemplo A120: Preparación de Co. 119

a- **Síntesis de Int. 247:**

- 25 Se añadió DBAD (2.04 g, 8.86 mmol) a una mezcla de **7** (1.50 g; 6.82 mmol), alcohol 4-(trifluorometil)bencílico (1.21 ml, 8.86 mmol) y PPh_3 sop. (2.95 g, 8.86 mmol) en DCM (30 ml) y la m.r. se agitó en atmósfera de N_2 durante 17 h a t.a.. Después se filtró la m.r. a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. La sol. se concentró para dar 5.50 g, aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, carga de sólido, 50g Merck, fase móvil: heptano 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.23g de Int. **247**, aceite de color amarillo (87%).

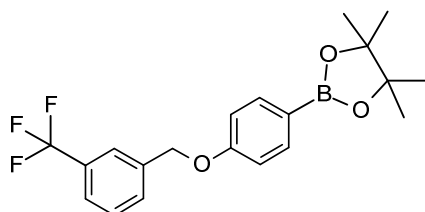
30



b- **Síntesis de Co. 119:**

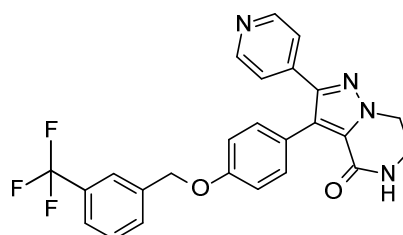
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **4** (150 mg, 512 μ mol), **247** (484 mg, 1.28 mmol), K_3PO_4 (455 mg, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (2.4 ml) y H_2O (0.8 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (30 mg, 107 μ mol) y $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 53.6 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 17h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua (10ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 400mg, sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30 g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 109 mg de **Co. 119**, sólido de color blanco (46%). p.f.: 280 °C (dsc).

Ejemplo A121: Preparación de Co. 120



a- **Síntesis de Int. 248:**

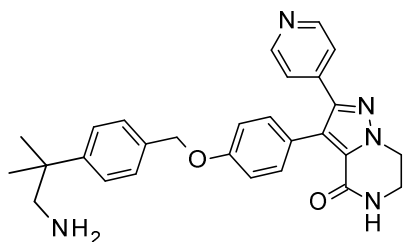
Se añadieron sucesivamente K_2CO_3 (0.455 g, 3.29 mmol) y alcohol 3-(trifluorometil)benílico (0.479 ml, 3.14 mmol) a una sol. de **7** (0.345 g, 1.57 mmol) en ACN (7.84 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Entonces se añadieron sucesivamente K_2CO_3 (0.130 g, 0.941 mmol) y alcohol 3-(trifluorometil)benílico (0.120 ml, 0.784 mmol) de nuevo. Después de 3h a t.a., se filtró la m.r., se lavó con EtOAc y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m, 50g, gradiente de fase móvil: ciclohexano/DCM 50/50 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.560 g de Int. **248**, sólido de color blanco (94%).



b- **Síntesis de Co. 120:**

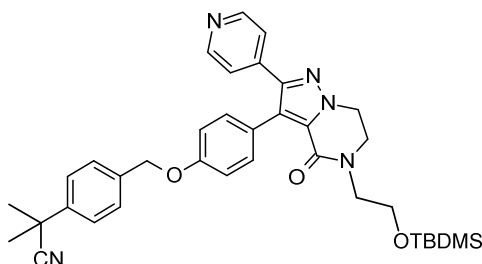
Una sol. de **4** (0.143 g, 0.488 mmol), **248** (0.554 g, 1.46 mmol) y K_3PO_4 (0.414 g, 1.95 mmol) en 1,4-dioxano/ H_2O , 3/1 (2.9 ml) se desgasificó con una corriente de Ar durante 20 min y entonces se añadieron sucesivamente $Pd(OAc)_2$ (0.011 g, 0.049 mmol) y PCy_3 (0.027 g, 0.098 mmol). La m.r. se calentó a 80 °C durante 16h y a 120 °C durante 20h. La m.r. se diluyó con agua (10ml) y se extrajo con EtOAc (3x 20ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una sol. ac. sat. de NaCl (20ml), se filtraron y se concentraron a sequedad. Las capas ac. combinadas se extrajeron con una mezcla de DCM/MeOH (9/1, 3 x 50ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. Los residuos se combinaron para dar 0.517 g, polvo de color blanco. El polvo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m, 40g, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH de 97/3 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.115g, polvo de color blanco que se trituró en pentano (2 ml), se filtró, se lavó con pentano (2 ml) y Et_2O (2 x 1 ml) y se secó para dar 0.104g de **Co. 120**, sólido de color blanco (46%). p.f.: 293°C (dsc).

Ejemplo A122: Preparación de Co. 121



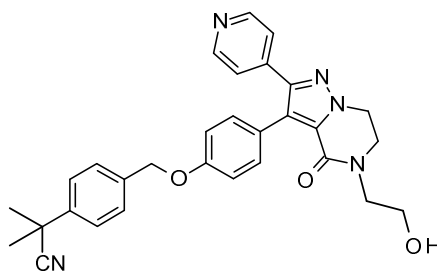
5 Se hidrogenó **Co. 10** (210 mg, 0.45 mmol), Ni (210 mg) en MeOH (5 ml) a 3 bares a t.a. durante 4 h. El catalizador se filtró sobre un lecho de Celite®, y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40 μm 40g GraceResolv™, fase móvil: 90/10/0.1 DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 106 mg del **Co. 10** y 49 mg de un residuo. Este residuo se recogió en Et₂O, el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 39 mg que se volvió a purificar mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40 μm 40g GraceResolv™, fase móvil: 95/5/0.1 DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 15 mg de **Co. 121** (7%). p.f.: 233°C (dsc).

Ejemplo A123: Preparación de **Co. 122**



a- Síntesis de Int. 249:

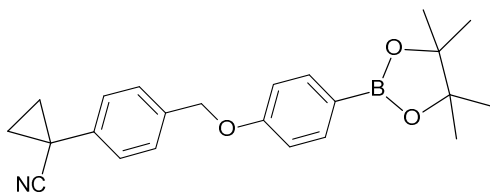
15 Se añadió NaH al 60% (33.6 mg, 0.8 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 10** (260 mg, 0.56 mmol) en DMSO (5.0 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (128 μl , 0.62 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 440 mg de Int. **249** (mezcla con **Co. 122**). La mezcla se usó tal cual para la etapa final.



b- Síntesis de **Co. 122**:

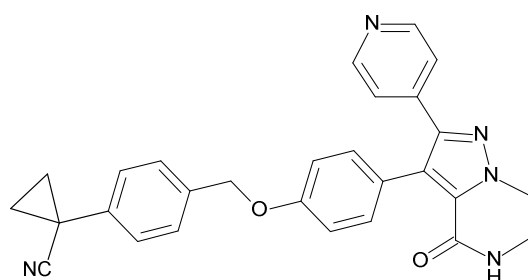
25 Se añadió gota a gota TBAF (0.90 ml, 0.90 mmol) a una sol. de **249** (440 mg, 0.71 mmol) en THF (10ml) a t.a. La mezcla se agitó 90 min a t.a. y se vertió en agua, se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 25g grace, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 97/3/0.1 a 94/6/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 150 mg. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O, el sólido se filtró y se secó para dar 120 mg de **Co. 122** (33%). p.f.: 199°C (dsc).

Ejemplo A124: Preparación de **Co. 123**



a- **Síntesis de Int. 250:**

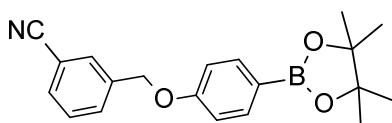
Se añadieron PPh_3 sop. (1.55 g, 4.97 mmol) y DBAD (1.15 g, 4.97 mmol) a una sol. agitada de **7** (912 mg, 4.14 mmol) y 1-[4-(hidroximetil)fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo (970 mg, 4.14 mmol) en DCM anhidro (20 ml) en atmósfera de N_2 a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 2h, y después se filtró la mezcla en bruto y el filtrado se diluyó con DCM y NaHCO_3 sat. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.81 g, sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 120g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 40%, heptano 60% a DCM 100%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 910 mg de Int. **250** (un sólido) que se usó tal cual para la etapa de reacción siguiente.



b- **Síntesis de Co. 123:**

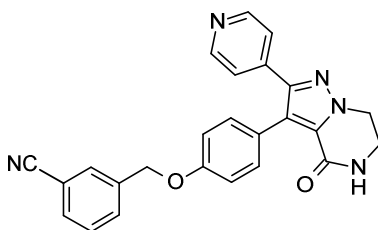
Una mezcla de **4** (0.464 g, 1.58 mmol), **250** (0.900 g, 2.40 mmol) y K_3PO_4 (1.01 g, 4.75 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y H_2O (3 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (89 mg, 0.317 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36 mg, 0.158 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 18 h a 80°C . El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.29 g, sólido de color amarillo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 253 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: X-Bridge-C18 5 μm 30*150mm, gradiente de fase móvil: de 70% (sol. ac. al 0.5% de NH_4HCO_3), 30% ACN a 100% ACN). Se aislaron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 70 mg de **Co. 123**, sólido de color blanco (10%). p.f.: 260°C (dsc).

Ejemplo A125: Preparación de Co. 124



a- **Síntesis de Int. 251:**

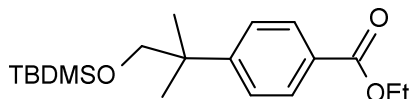
Una sol. de **7** (1.5 g, 6.82 mmol) en ACN (15 ml) y DMF (3 ml) se trató con C (1.13 g; 8.18 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (1.55 g, 7.50 mmol) a t.a.. La m.r. se agitó durante 36h a t.a. Se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.63 g de Int. **251**, (rendimiento cuant.).



b- **Síntesis de Co. 124:**

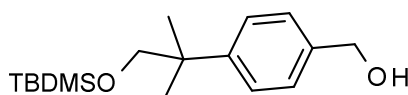
Una mezcla de **4** (0.87 g, 2.98 mmol), **251** (2.63 g, 7.45 mmol), K_3PO_4 (2.53 g, 11.9 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H_2O (4 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (167 mg, 0.596 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (67 mg, 0.298 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 17h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 120g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 89%, MeOH 11%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.09 g, sólido de color blanco. El sólido se trituró con DCM, se filtró y se secó para dar 576 mg de **Co. 124**, sólido de color blanco (46%). p.f.: $238^\circ C$ (dsc).

10 Ejemplo A126: Preparación de Co. 125



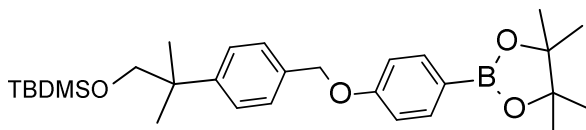
a- Síntesis de Int. 252:

15 Se agitaron etil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-benzoico (0.513g, 2.3mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (0.522g, 3.46mmol), e imidazol (0.47g, 6.92mmol) en DMF (6ml) a t.a. durante 3h. Se añadieron agua y DCM y la mezcla se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica, se filtró y se evaporó para dar 667mg de Int. **252** (86%).



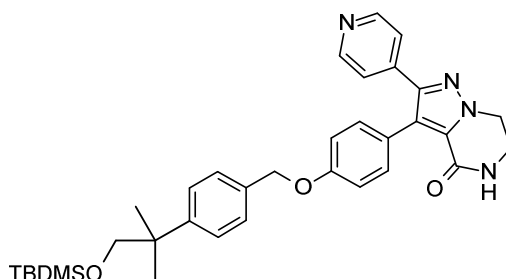
b- Síntesis de Int. 253:

20 Se añadió LAH (36 mg, 0.94 mmol) cuidadosamente a $5^\circ C$ a una sol. de **252** (210 mg, 0.62 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se añadió agua cuidadosamente a $5^\circ C$ y se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 180 mg de Int. **253** (98%).



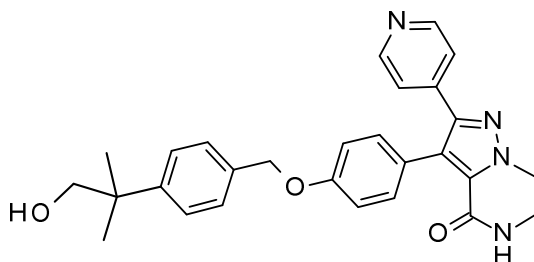
25 c- Síntesis de Int. 254:

30 A una suspensión de **253** (0.515 g, 1.75 mmol), **7** (0.462 g, 2.1 mmol), DBAD (0.483 g, 2.1 mmol) en DCM seco (6 ml) se le añadió PPh_3 sop. (0.656 g, 2.1 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 1.29 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μm 50g Merck, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 95/5 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 625 mg de Int. **254** (72%).



35 d- Síntesis de Int. 255:

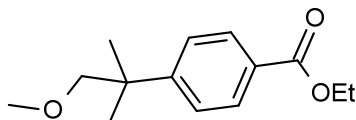
40 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.218 g, 0.744 mmol), **254** (0.6 g, 0.967 mmol), K_3PO_4 (0.662 g, 3.12 mmol) en 1,4-dioxano (3.5 ml) y H_2O (1.2 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (61mg, 0.074 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 828 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. LC (fase estacionaria: irregular 15-40 μm 30g Merck, fase móvil: $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.4/96/4) para dar 180 mg de Int. **255** (42%).



e- **Síntesis de Co. 125:**

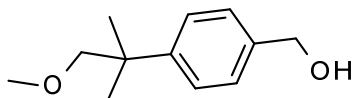
Se añadió gota a gota TBAF (0.37 ml, 0.37 mmol) a una sol. de **255** (0.18 g, 0.31 mmol) en THF (3.0 ml) a t.a. La mezcla se agitó 2h a t.a. Se añadió 1 equivalente de TBAF y se dejó la reacción a t.a. durante toda la noche para completar la reacción. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g, GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 110 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituroó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 97 mg de **Co. 125**, sólido de color blanco (67%). p.f.: 280°C (dsc).

Ejemplo A127: Preparación de Co. 126



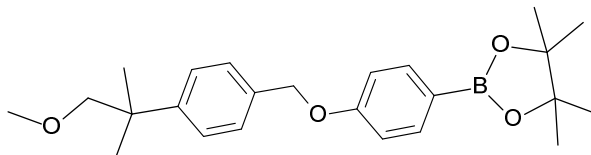
a- **Síntesis de Int. 256:**

A una sol. de etil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-benzoico (0.54 g, 2.43 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió MeI (0.76 ml, 12.1 mmol) y NaH al 60% (0.146 g, 3.65 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3h. La reacción se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 566 mg de Int. **256** (99%, se observó una mezcla de etil y metil éster a 88/12).



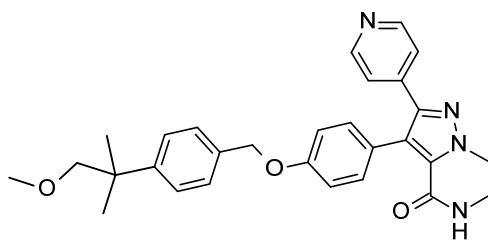
b- **Síntesis de Int. 257:**

Se añadió LAH (0.111 g, 2.92 mmol) cuidadosamente a 10°C a una sol. de **256** (0.46 g, 1.95 mmol) en THF (6 ml). Se retiró inmediatamente el baño enfriado y se agitó la mezcla a t.a. durante 1h. Se añadió agua cuidadosamente a 5°C y se añadió EtOAc, se extrajo la mezcla, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 370 mg de Int. **257** (98%).



c- **Síntesis de Int. 258:**

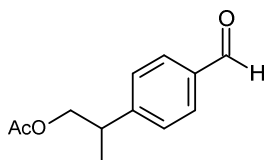
A una suspensión de **257** (0.37 g, 1.91 mmol), **7** (0.504 g, 2.29 mmol), PPh₃ sop. (0.716 g, 2.29 mmol) en DCM seco (6 ml) se le añadió DBAD (0.528 g, 2.29 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 1.45 g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m 50g Merck, gradiente de fase móvil: de 95/5 heptano/ EtOAc a 90/10 heptano/EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 421 mg de Int. **258** (56%).



d- **Síntesis de Co. 126:**

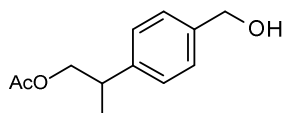
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.2 g, 0.682 mmol), **258** (0.439 g, 0.887 mmol), K_3PO_4 (0.607 g, 2.86 mmol) en 1,4-dioxano (3.2 ml) y H_2O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (56 mg, 0.068 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 680 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Stability 2 μm 150x30.0 mm, Gradiente de fase móvil: de NH_4OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 5% a NH_4OH al 1%, DCM al 89%, MeOH al 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 85 mg que se cristalizó a partir de Et_2O , se filtró y se secó para dar 46 mg de **Co. 126** (14%). p.f.: $212^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A128: Preparación de Co. 127



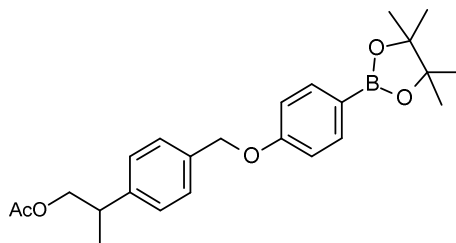
a- **Síntesis de Int. 259:**

Una mezcla de acetato de 2-fenil-1-propanol (3.0 g, 16.8 mmol) y metil éter de Alfa,alfa diclorometilo (3.87 g, 33.7 mmol) en DCM seco (15 ml) se enfrió a $0^\circ C$ y se trató con cloruro de titanio 1M en DCM (84 ml, 84.2 mmol) durante 15 min. La m.r. se calentó entonces a t.a. y se agitó durante 17h a t.a. La mezcla en bruto se vertió sobre hielo. Se añadió DCM y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar 3.8g de Int. **259**, aceite de color negro (cuant.), usado tal cual para la etapa siguiente.



b- **Síntesis de Int. 260:**

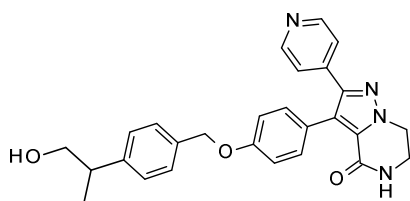
Una sol. de **259** (3.70 g, 17.9 mmol) en THF (40 ml) se trató con $NaBH_4$ (1.36 g, 35.9 mmol) y se agitó a t.a. durante 1h. Después de la adición de agua y DCM, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar 3.6 g. La mezcla en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 120g, GraceResolv™, carga de sólido, gradiente de fase móvil: de heptano 60%, EtOAc 40% a heptano 20%, EtOAc 80%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.19 g de Int. **260**, aceite de color amarillo (59%).



c- **Síntesis de Int. 261:**

Una mezcla de **260** (2.19 g, 10.5 mmol), **7** (1.78 g; 8.09 mmol), PPh_3 (2.76 g, 10.5 mmol) en THF seco (50 ml) se trató con DBAD (2.42 g, 10.5 mmol) y se agitó a t.a. durante 2h30. La m.r. se vertió entonces en DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g, GraceResolv™, carga de sólido, gradiente de fase móvil: de heptano 90%, EtOAc

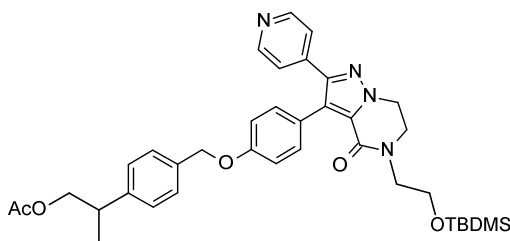
10% a heptano 60%, EtOAc 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.18 g de Int. **261**, aceite incoloro (96%).



d- Síntesis de Co. 127:

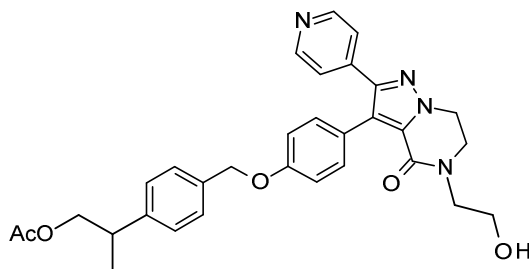
5 Una mezcla de **4** (500 mg, 1.71 mmol), **261** (1.40 g, 3.41 mmol) y K_3PO_4 (1.27 g, 5.97 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (10 ml) se purgó con N_2 . Entonces se añadió $PdCl_2(dppf)$ (140 mg, 171 μ mol). Se purgó la mezcla de nuevo con N_2 y se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se vertió en MeOH (20ml) y se agitó a 100°C durante 2h se vertió en DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El residuo de color pardo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 80g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 720 mg de sólido de color blanquecino. El sólido se trituroó en MeOH. Después de la filtración, el sólido de color blanco se lavó con Et_2O , se recogió y se secó al vacío para dar 558 mg de **Co. 127**, sólido de color blanco (72%). p.f.: 259°C (dsc).

Ejemplo A129: Preparación de Co. 128



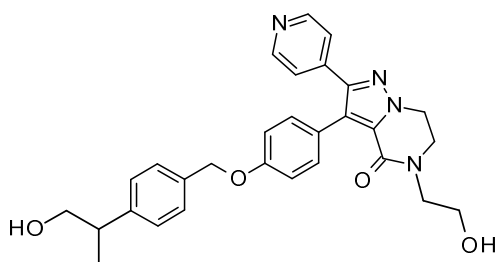
a- Síntesis de Int. 262:

20 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.8 g, 1.77 mmol), **261** (0.945 g, 2.3 mmol), K_3PO_4 (1.51 g, 7.09 mmol) en 1,4-dioxano (7.8 ml) y H_2O (2.8 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.145 g, 0.18 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.5 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 80g grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 1.3 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular 30 μ m, 40g Interchim, carga líquida, gradiente de fase móvil: DCM al 100% a DCM al 97%, MeOH al 3%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 996 mg de Int. 262 (rendimiento del 86%; pureza del 100%) y 229 mg de Int. 262 impuro (rendimiento del 20%; pureza del 78%). Se combinaron ambas fracciones y se usaron tal cual, juntas, para la etapa siguiente. Rendimiento global: 1.2g de Int. **262**.



b- Síntesis de Int. 263:

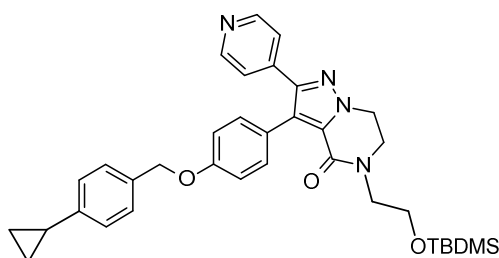
35 Se añadió gota a gota TBAF (2.25 ml, 2.25 mmol) a una sol. de **262** (1.23 g, 1.89 mmol) en THF (18 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 2h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.04 g de Int. **263** (100%).



c- **Síntesis de Co. 128:**

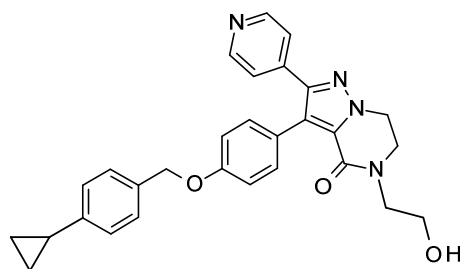
5 A una sol. de **263** (1g, 1.85 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió hidróxido de potasio (399 mg, 5.55 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3h. El sólido formado se filtró y se lavó a partir de Et₂O después se vertió en agua y se extrajo con DCM y un poco de MeOH varias veces. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 764 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 24g grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 648 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 538 mg. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5μm 250*20mm, fase móvil: 55% CO₂, 45% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 400 mg que se cristalizaron a partir de Et₂O, se filtraron y se secaron para dar 384 mg de **Co. 128** (42%).

Ejemplo A130: Preparación de Co. 129



15 a- **Síntesis de Int. 264:**

20 En un tubo Schlenk, una mezcla de **28** (4.0 g, 8.9 mmol), **32** (3.4 g, 9.8 mmol), K₃PO₄ (7.5 g, 35 mmol) en 1,4-dioxano (39 ml) y H₂O (14 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (726 mg, 0.89 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar 7.5g de Int. **264**, aceite de color pardo (cuant. , pureza del 70%). El Co. se usó tal cual en la etapa siguiente.

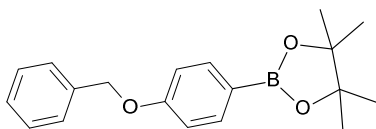


25 b- **Síntesis de Co. 129:**

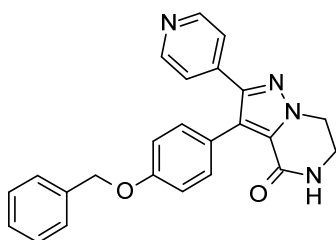
30 Se añadió gota a gota TBAF (10.6 ml, 10.6 mmol) a una sol. de **264** (7.5 g, 8.8 mmol, 70%) en THF (86 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 120g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 4.0 g de aceite incoloro que se trituró en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 3.22g, sólido de color blanco (3% de TBAF). El residuo se añadió al filtrado anterior y se evaporó para dar 4.0 g, sólido de color gris y se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: 2-etilpiridina 6μm 150x21.2mm, Fase móvil: 80% CO₂, 20% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.96 g que se trituró en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 2.85 g de **Co. 129**, sólido de color blanco (67%). p.f.: 194°C (dsc).

35

Ejemplo A131: Preparación de Co. 130

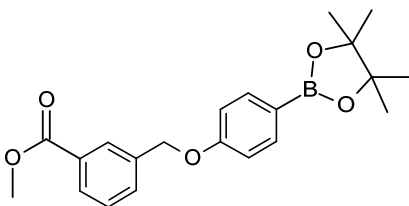
a- **Síntesis de Int. 265:**

- 5 A una suspensión de **7** (0.3g, 1.36mmol), alcohol bencílico (0.169ml, 1.63mmol), PPh₃ sop. (0.43g, 1.63mmol) en DCM seco (10ml) se le añadió DBAD (0.377g, 1.63mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 756mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 98%, MeOH 2%). Se recogieron las fracciones y se evaporaron a sequedad para dar 217mg de Int. **265** (51%).

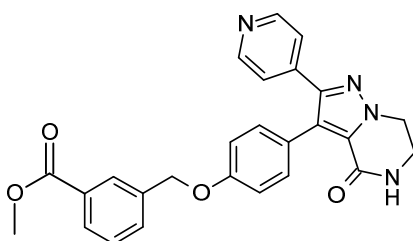
b- **Síntesis de Co. 130:**

- 15 En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.137 g, 0.466 mmol), **265** (0.217 g, 0.7 mmol), K₃PO₄ (0.415 g, 1.96 mmol) en 1,4-dioxano (2.19 ml) y H₂O (0.73 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (27 mg, 0.098 mmol) y Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.049 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 16 h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 272 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (Sílice Sunfire 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 70% heptano, 2% MeOH, 28% EtOAc a 20% MeOH, 80% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 42 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 40 mg de **Co. 130** (22%). p.f.: 260°C (dsc).

Ejemplo A132: Preparación de Co. 131

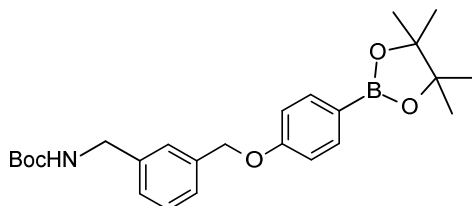
25 a- **Síntesis de Int. 266:**

- 30 Se disolvió **7** (2.00g, 9.09mmol) en ACN (20ml). Se añadieron K₂CO₃ (1.51g, 10.9mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (2.19g, 9.54mmol). La m.r. se agitó durante 2h a t.a. Se añadió entonces una cantidad adicional de 3-(bromometil)benzoato de metilo (0.208g, 0.909mmol), así como DMF (1ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 17 h. La mezcla en bruto se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera (3 veces). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 3.82g de Int. **266**, aceite de color rosa pálido (cuant.).

b- **Síntesis de Co. 131:**

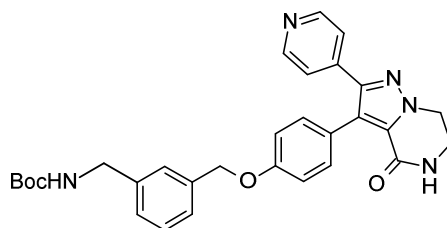
Una mezcla de **4** (800 mg, 2.73 mmol), **266** (2.01 g, 5.46 mmol), K_3PO_4 (1.74 g, 8.19 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) y H_2O (15 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (153 mg, 0.546 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (61 mg, 273 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 17 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo 2x con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30 g, Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 782 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituró en pentano y se retiró el sobrenadante. Esta operación se repitió dos veces y el sólido se secó al vacío para dar 700mg de **Co. 131**, sólido de color blanco (56%). p.f.: $222^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A133: Preparación de Co. 132 y Co. 133



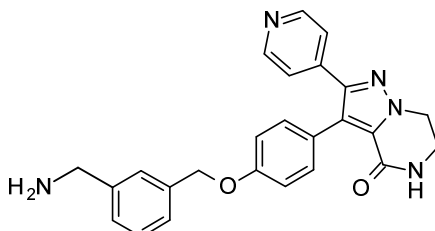
a- Síntesis de Int. 267:

Una mezcla de **7** (337 mg, 1.53 mmol), terc-butiléster del ácido (3-hidroximetil-bencil)-carbámico (450 mg, 1.84 mmol) y PPh_3 sop. (523 mg, 1.99 mmol) en DCM (15 ml) se trató con DBAD (459 mg, 1.99 mmol) y se agitó a t.a. durante 17 h. Se añadió gel de sílice y se evaporó directamente la mezcla en bruto al vacío para dar un material soportado sobre sílice. El material se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 40g Merck, fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 470mg de Int. **267**, aceite incoloro (70%).



b- Síntesis de Co. 132:

Una mezcla de **4** (180 mg, 0.614 mmol), **267** (470 mg, 1.07 mmol), K_3PO_4 (391 mg, 1.84 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (4 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (34 mg, 0.123 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 61.4 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 17h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo 2x con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 300 mg, sólido de color blanco. Este sólido se trituró en pentano y se retiró el sobrenadante. Esta operación se repitió 2x y el sólido se secó al vacío para dar 280mg de **Co. 132**, sólido de color blanco (87%). p.f.: $186^\circ C$ y $194^\circ C$ (dsc).



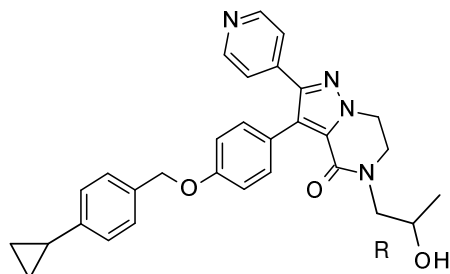
c- Síntesis de Co. 133:

Una sol. de Co. 132 (230 mg, 0.438 mmol) en HCl 3N (5 ml) y EtOH (5 ml) se agitó durante 17h a t.a. La m.r. se diluyó en DCM y se basificó con una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para dar 180mg. El sólido se trituró en Et_2O y se retiró el sobrenadante. Esta operación se repitió dos veces y el polvo de color blanco se secó al vacío para dar 150mg. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 98%, MeOH 2% a DCM 95%, MeOH 4.8%,

NH₄OH 0.2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 132 mg de **Co. 133**, sólido de color blanco (71%). p.f.: 154 °C y 238 °C (dsc).

Ejemplo A134: Preparación de Co. 134

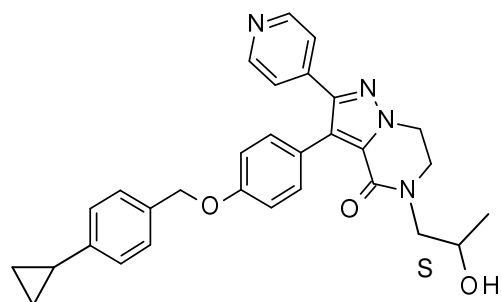
5



Se añadió NaH (825 mg, 20.6 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 4** (6 g, 13.75 mmol) en DMF seco (80 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h después se añadió óxido de (R)-(+)-propileno (1.92 ml, 27.5 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar 6.7 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% CH₃OH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar un residuo (2.96 g) que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 2.71 g de **Co. 134** (R) (40%). p.f.: 196°C (dsc); [α]_D: -25.87° (589 nm, c 0.2435% p/v, DMF, 20 °C)

15

Ejemplo A135: Preparación de Co. 135



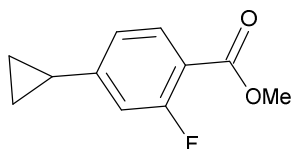
20

Se añadió NaH (0.825 g, 20.6 mmol) en porciones a una suspensión de **Co. 4** (6 g, 13.75 mmol) en DMF (80 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h. Se añadió gota a gota óxido de (S)-(-)-propileno (1.92 ml, 27.5 mmol) y se agitó durante 20h. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar 6.6 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 90% DCM 10% MeOH 0.1% NH₄OH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar un residuo (2.96 g) que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 2.74 g de **Co. 135** (S) (40%). p.f.: 197°C; (dsc); [α]_D: +23.76° (589 nm, c 0.2525% p/v, DMF, 20 °C)

25

30

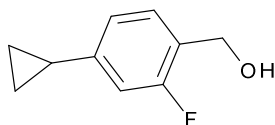
Ejemplo A136: Preparación de Co. 136



a- Síntesis de Int. 268:

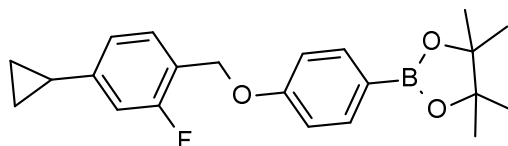
En un vial para microondas, una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1.00 g, 4.3 mmol), ácido ciclopropilborónico (1.1 g, 13 mmol) y KF (0.75 g, 13 mmol) en tolueno seco (10 ml) se purgó con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.25 g, 0.22 mmol) y se purgó de nuevo la mezcla con N₂ y se calentó a 150°C durante 2h. La mezcla en bruto se repartió entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó al vacío para dar 1.0 g de Int. **268** (cuant.) usado tal cual en la etapa siguiente.

35



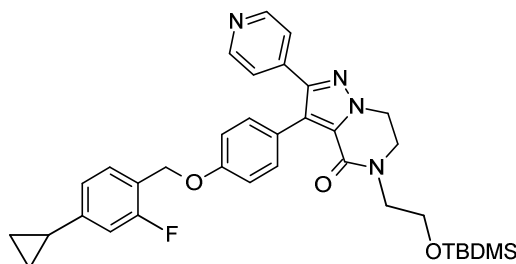
b- Síntesis de Int. 269:

Se añadió gota a gota el **268** (1.0 g, 5.1 mmol) en THF seco (9 ml) a una suspensión de LAH (0.24 g, 6.2 mmol) en THF seco (9 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó durante 30min. Se añadieron agua (0.9 ml) y después DCM (75 ml) muy lentamente y se agitó durante 20min. Se añadió MgSO₄ y la fracción insoluble se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó a sequedad para dar 0.82 g de Int. **269**, aceite incoloro usado tal cual en la etapa siguiente.



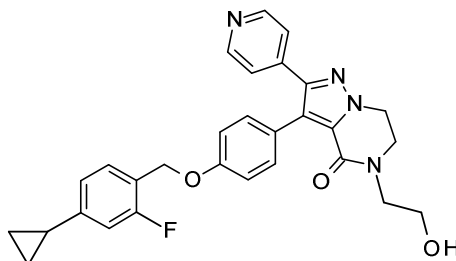
c- Síntesis de Int. 270:

Se añadió DBAD (1.4 g, 5.9 mmol) en porciones a una sol. de **269** (0.82 g, 4.9mmol), **7** (1.3 g, 5.9 mmol), PPh₃ sop. (1.9 g, 5.9 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró PPh₃ sop. y el filtrado se evaporó para dar un aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30µm 80g Interchim, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.75 g de Int. **270**, sólido de color amarillo pálido (41%).



d- Síntesis de Int. 271:

En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.77 g, 1.7 mmol), **270** (0.75 g, 2.0 mmol), K₃PO₄ (1.4 g, 6.8 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 ml) y H₂O (2.7 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (140 mg, 0.17 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40 g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.8 g de Int. **271**, aceite incoloro (77%).

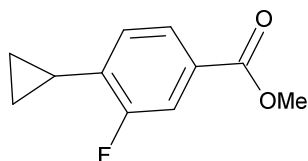


e- Síntesis de Co. 136:

Se añadió gota a gota TBAF (1.6 ml, 1.6 mmol) a una sol. de **271** (0.8 g, 1.3 mmol) en THF (13 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30µm, 25g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 0.29g de un aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 276mg de **Co. 136**, sólido de color blanco (42%). p.f.: 183°C (dsc).

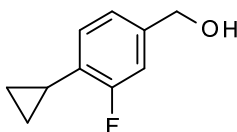
Ejemplo A137: Preparación de Co. 137

35



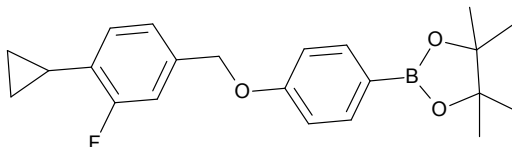
a- **Síntesis de Int. 272:**

5 En un vial para microondas, una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (1.00 g, 4.3 mmol), ácido ciclopropilborónico (1.1 g, 13 mmol) y KF (0.75 g, 13 mmol) en tolueno seco (10 ml) se purgó con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.25 g, 0.22 mmol) y se purgó de nuevo la mezcla con N₂ y se calentó a 150°C durante 2h. La mezcla en bruto se repartió entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó al vacío para dar 0.85 g de Int. **272** (cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.



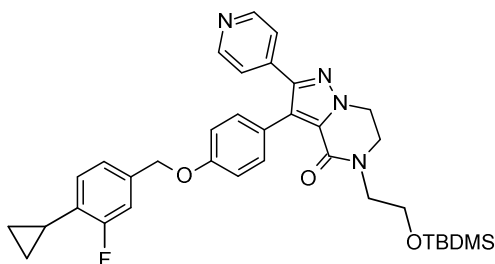
10 b- **Síntesis de Int. 273:**

15 Se añadió **272** (1.0 g, 5.1 mmol) en THF seco (9 ml) gota a gota a una suspensión de LAH (0. , 6.2 mmol) en THF seco (9 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30min. Se añadieron agua (0.9 ml) y después DCM (75 ml) muy lentamente y se agitó durante 20min. Se añadió MgSO₄ y la fracción insoluble se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó a sequedad para dar 0.88 g de Int. **273**, aceite de color pardo (cuant.) usado tal cual en la etapa siguiente.



c- **Síntesis de Int. 274:**

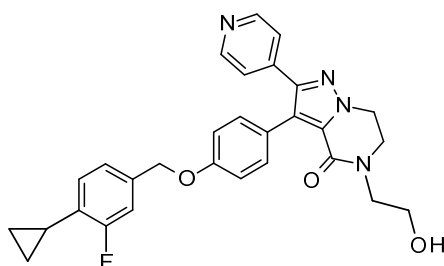
20 Se añadió DBAD (1.4 g, 5.9 mmol) en porciones a una sol. de **273** (0.82 g, 4.9 mmol), **7** (1.3 g, 5.9 mmol), PPh₃ sop. (1.9 g, 5.9 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se filtró la resina y el filtrado se evaporó para dar 4.3g , aceite de color amarillo. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30µm 80g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.5 g de Int. **274** en forma de un aceite de color amarillo pálido usado tal cual para la siguiente etapa de reacción.



d- **Síntesis de Int. 275:**

30 En un vial para microondas, una mezcla de **28** (1.1 g, 2.4 mmol), **274** (1.5 g, 2.9 mmol), K₃PO₄ (2.0 g, 9.5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (3.7 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (194 mg, 0.24 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 80g Interchim, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.52 g de Int. **275**, aceite incoloro (100%).

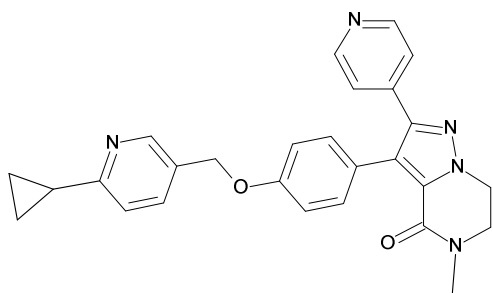
35



e- **Síntesis de Co. 137:**

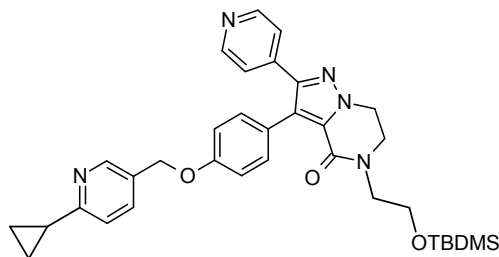
Se añadió gota a gota TBAF (2.9 ml, 2.9 mmol) a una sol. de **275** (1.5 g, 2.5 mmol) en THF (24 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 40 g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar una espuma de color blanco que se trituró en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.84g de **Co. 137**, sólido de color blanco (69%). p.f.: 185°C (dsc).

10 **Ejemplo A138: Preparación de Co. 138**



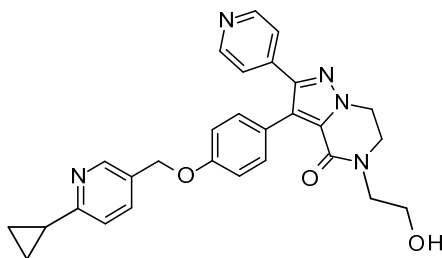
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **30** (200 mg, 651 μ mol), **98** (915 mg, 2.61 mmol), K₃PO₄ (579 mg, 2.73 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (38 mg, 136 μ mol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 68.2 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17h a 100°C. El material en bruto se disolvió en agua (10ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.18 g, aceite de color amarillo. La mezcla en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 230 mg. El residuo se purificó mediante SFC acquiral sobre (2-etilpiridina 6 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 216 mg de **Co. 138**, sólido de color blanco (73%). p.f.: 175 °C (dsc).

25 **Ejemplo A139: Preparación de Co. 139**



a- **Síntesis de Int. 276:**

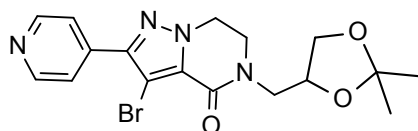
Se añadió PdCl₂(dppf) (0.109 g, 0.133 mmol) a una sol. agitada purgada con N₂ de **28** (0.600 g, 1.33 mmol), **30** (0.983 g, 2.66 mmol) y K₃PO₄ (0.846 g, 3.99 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 ml) y H₂O (2.5 ml) a t.a. La mezcla resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 minutos [tiempo de retención fijo]. El material en bruto se diluyó con una sol. de DCM/MeOH (95:5) y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μ m, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a MeOH 6%, DCM 94%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó al vacío para dar 667 mg de Int. **276** (76%).



b- **Síntesis de Co. 139:**

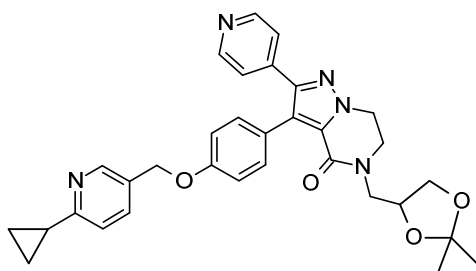
5 A una sol. agitada de **276** (667 mg, 1.01 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió TBAF (1.02 ml, 1.02 mmol), y la m.r. se agitó calentando hasta t.a. durante 17 h. La mezcla se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (95:5). La capa orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite (590 mg) que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50µm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 93%, MeOH 7%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó al vacío para dar un aceite pegajoso. El aceite se trituró con una mezcla de Et₂O/EtOH (3/1) y se formó un sólido. Se retiraron los disolventes al vacío para dar 266 mg de **Co. 139**, sólido de color blanco (55%). p.f.: 97 °C (dsc).

Ejemplo A140: Preparación de Co. 140a y Co. 140



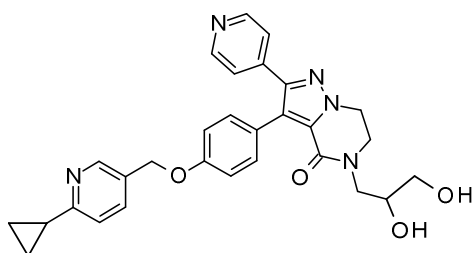
a- **Síntesis de Int. 277:**

15 Se añadió NaH al 60% (41 mg, 1 mmol) a **4** (0.2 g, 0.68 mmol) en DMSO (2 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió p-toluenosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (0.29 g, 1 mmol) en porciones y se agitó la m.r. durante 2 días. La mezcla se vertió en agua y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM, se agitó durante 20 min y después se filtró. El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0.26 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (24g de SiOH 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 95% DCM, 5% CH₃OH, 0.1% NH₄OH). Las fracciones se recogieron y se evaporaron para dar 194 mg de Int. **277** (70%).



b- **Síntesis de Co. 140a**

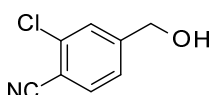
25 **277** (800 mg, 1.96 mmol), **30** (1.04 g, 2.95mmol), K₃PO₄ (1.25 g, 5.89 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml), en un tubo cerrado herméticamente, se purgaron con N₂ durante 10 min. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (161 mg, 0.196 mmol). La mezcla resultante se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 minutos [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 1.08 g de **Co. 140a**, aceite de color pardo (cuant.). El **Co. 140a** en bruto se usó tal cual para la etapa siguiente.



c- **Síntesis de Co. 140:**

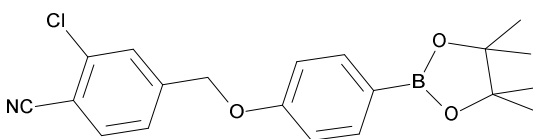
Una sol. de **Co. 140a** (1.08 g, 1.95 mmol), HCl 3N (3.3 ml, 9.77 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a 80°C durante 30 min. La mezcla se inactivó con una sol. al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 800 mg, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Interchim, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 350 mg, sólido de color gris. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 45g, Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 310 mg, sólido de color blanco (31%). El sólido de color blanco se disolvió en MeOH y se concentró al vacío para dar un aceite espeso. El aceite se trituró mediante la adición gradual de Et₂O para dar un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se recogió y secó al vacío para dar 292 mg. Estos 292 mg se recrystalizaron en EtOH (dos veces) durante toda la noche para dar 158 mg de **Co. 140**, sólido de color blanco (15%).

Ejemplo A141: Preparación de Co. 141



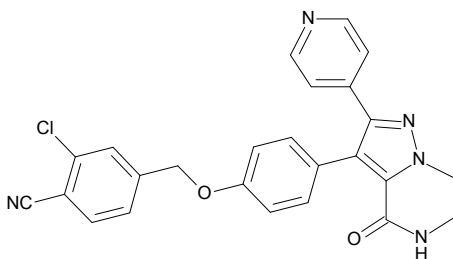
a- **Síntesis de Int. 279:**

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.78g, 0.68mmol) a una mezcla de alcohol 4-bromo-3-clorobencílico (1.5g, 6.78mmol) y Zn(CN)₂ (0.404g, 3.39mmol) en DMF (15ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min usando un microondas monomodo (Biotage) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W. La m.r. se enfrió a t.a., se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó (con otro lote, 0.2g de reactivo inicial) mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 97%, MeOH 3%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.15g de Int. **279** (89%).



b- **Síntesis de Int. 280:**

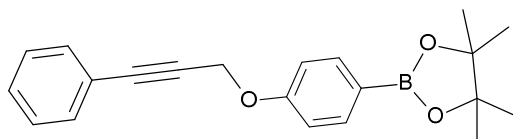
A una suspensión de **279** (0.6 g, 3.58 mmol), **7** (0.945 g, 4.3 mmol), DBAD (0.989 g, 4.3mmol) en DCM seco (8 ml) se le añadió PPh₃ sop. (1.34 g, 4.3 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18 h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró a sequedad para dar 2.4g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40μm 50g Merck, fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 679 mg de Int. **280** (51%).



c- **Síntesis de Co. 141:**

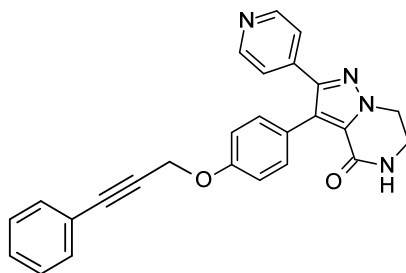
En un vial para microondas, una mezcla de **4** (0.3 g, 1.02 mmol), **280** (0.492 g, 1.33 mmol), K_3PO_4 (0.911g, 4.29mmol) en 1,4-dioxano (4.8 ml) y H_2O (1.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (84 mg, 0.1mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 16 h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 680 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. LC (fase estacionaria: irregular 15-40 μm 30g Merck, fase móvil: NH_4OH al 0.5%, DCM al 94.5% y MeOH al 5%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 330 mg que se cristalizaron en Et_2O , se filtraron y se secaron para dar 275 mg de **Co. 141** (59%). p.f.: $257^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A142: Preparación de Co. 142



a- Síntesis de Int. 281:

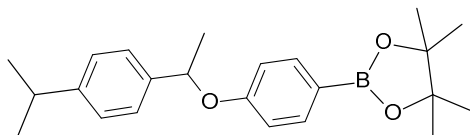
La reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras en atmósfera de Ar. Se añadieron sucesivamente K_2CO_3 (0.240 g, 1.73 mmol) y (3-bromo-1-propinil)benceno (75 % en tolueno) (0.293 ml, 1.59 mmol) a una sol. de **7** (0.345 g, 1.57 mmol) en ACN (7.22 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Entonces se añadieron de nuevo sucesivamente K_2CO_3 (0.372 g, 2.69 mmol) y (3-bromo-1-propinil)benceno (0.300 ml, 2.17mmol). Después de 22h a t.a., se filtró la m.r., se lavó con EtOAc y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (15-40 μm , 50g, gradiente de fase móvil: ciclohexano/DCM: de 80/20 a 0/100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.435g de Int. **281**, sólido de color amarillo (90%).



b- Síntesis de Co. 142:

En un tubo Schlenk, una mezcla de **4** (125 mg, 0.426 mmol), **281** (427 mg, 1.), K_3PO_4 (362mg, 1.) en 1,4-dioxano (1.8 ml) y H_2O (0.6 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (24 mg, 85.2 μmol) y $Pd(OAc)_2$ (10mg, 42.6 μmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . Entonces se cerró herméticamente el tubo Schlenk se agitó la m.r. durante 17h a $80^\circ C$. El material en bruto se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 40ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 300 mg, aceite de color amarillo. La mezcla en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 60%, acetona 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 90 mg de **Co. 142**, sólido de color blanco (50%). p.f.: $245^\circ C$ (DSC).

Ejemplo A143: Preparación de Co. 143

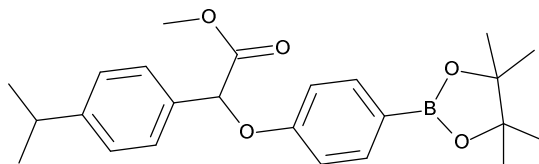


a- Síntesis de Int. 282:

Se añadió DBAD (1.05 g, 4.57 mmol) a una sol. agitada de 1-(4-iso-propilfenil)etanol (500 mg, 3.04 mmol), **7** (1.01 g, 4.57 mmol) y PPh_3 sop. (1.52 g, 4.57 mmol) en THF (18 ml) en atmósfera de N_2 a t.a., y se agitó la mezcla a t.a. durante 16h. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 120g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 30%, heptano 70%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 554 mg de Int. **282**, sólido (50%).

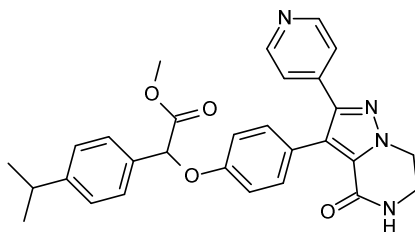
25% MeOH(0.3% iPrNH₂). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 238 mg de un primer compuesto y 247mg de un segundo compuesto. El primer compuesto se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 182 mg de **Co. 144** (26%) p.f.: 148°C (dsc). El segundo compuesto se cristalizó a partir de DIPE, se filtró y se secó para dar 188 mg de **Co. 145** (27%). p.f.: polimorfo: 148°C y 162°C (dsc); Co. 144: [α]_D: -48.19 ° (589 nm, c 0.249 % p/v, DMF, 20 °C); Co. 145 : [α]_D: +47.79° (589 nm, c 0.249% p/v, DMF, 20 °C)

Ejemplo A145: Preparación de Co. 146a y Co. 146



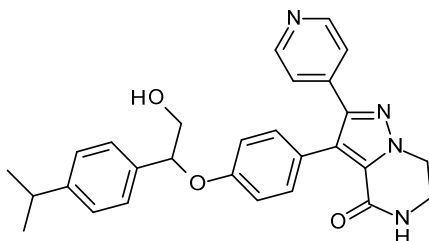
a- Síntesis de Int. 284:

Una sol. de 2-hidroxi-2-[(4-(propan-2-il)]acetato de metilo (500 mg, 2.40 mmol), **7** (687 mg, 3.12 mmol) y PPh₃ (756 mg, 2.88 mmol) en DCM seco (12 ml) se trató con DBAD (663 mg, 2.88 mmol) y se agitó a t.a. durante 19h. Después, se añadieron EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 3.03 g, aceite de color amarillo pálido. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 120g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano/EtOAc 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 760 mg de Int. **284**, sólido pegajoso incoloro (77%).



b- Síntesis de Co. 146a

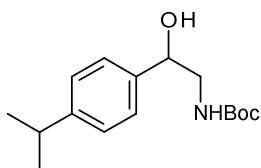
Una mezcla de **4** (0.298 g, 1.02 mmol), **284** (0.750 g, 1.83 mmol) y K₃PO₄ (0.539 g, 2.54 mmol) en 1,4-dioxano (3ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (71 mg, 86.3 μmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 20 min [tiempo de retención fijo]. Después se añadieron una sol. de DCM/MeOH (95:5) y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 570 mg, sólido. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm, 40g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 93%, MeOH 7%). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar 226 mg de **Co. 146a**, sólido de color blanco (45%).



c- Síntesis de Co. 146:

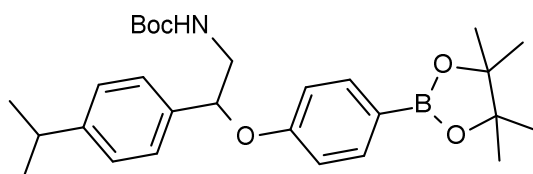
Se añadió NaBH₄ (76 mg, 2.01 mmol) a una suspensión agitada de **Co. 146a** (166 mg, 0.334 mmol) en THF seco (4 ml) y MeOH (0.75 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó a 50 °C durante 3h, y después se añadieron una sol. sat. de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 198 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm, 40g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 91%, MeOH 9%). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar 66 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituró en MeOH, y se dejó evaporar lentamente el disolvente. El sólido obtenido se recogió y se secó al vacío a 50°C durante 1h para dar 65 mg de **Co. 146**, sólido de color blanco (41%). p.f.: 228 °C y 238 °C (dsc- compuesto polimorfo).

Ejemplo A146: Preparación de Co. 147



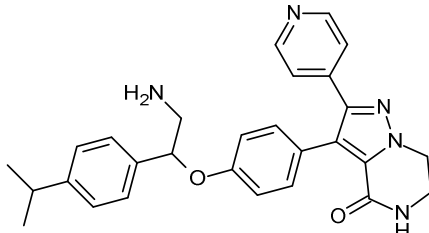
a- **Síntesis de Int. 286:**

Se añadieron BOC-anhídrido (122 mg, 0.558 mmol) y DMAP (68 mg, 0.558 mmol) a una sol. agitada de 2-amino-1-(4-isopropilfenil)etanol (100 mg, 0.558 mmol) en ACN (3ml) a t.a.. La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Se combinó otro lote (717mg de reactivo inicial) con esta reacción y la sol. se diluyó en DCM y se lavó sucesivamente con HCl 1N y NaHCO₃ sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g, Merck, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH, de 100/0 a 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 500mg de Int. **286**, sólido de color blanco (rendimiento global: 39%).



b- **Síntesis de Int. 287:**

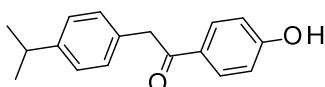
Se añadió DBAD (495 mg, 2.15 mmol) a una mezcla de **7** (473 mg, 2.15 mmol), **286** (400 mg, 1.43 mmol) y PPh₃ sop. (563 mg, 2.15 mmol) en DCM (4 ml) y la m.r. se agitó en atmósfera de N₂ durante 17h a t.a. La sol. se filtró y el polímero residual se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 10%, heptano 90%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 200 mg de Int. **287**, goma de color blanco (29%).



c- **Síntesis de Co. 147:**

Una sol. de **4** (82 mg, 0.277 mmol) y **287** (200 mg, 0.415 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H₂O (1 ml) se trató con K₃PO₄ (176 mg, 0.831 mmol) y se purgó con N₂. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (23 mg, 27.7 μmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. Entonces se añadió lentamente HCl 3N (2.5ml) y la sol. se agitó a t.a. durante 18h. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. (dos veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 260mg, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g, MERCK, gradiente de fase móvil: de DCM 100 % a DCM 95%, MeOH 95%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 75mg de **Co. 147**, sólido de color blanco. p.f.: 178°C (dsc).

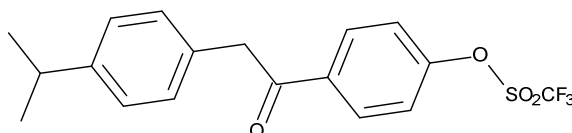
Ejemplo A147: Preparación de Co. 148



a- **Síntesis de Int. 288:**

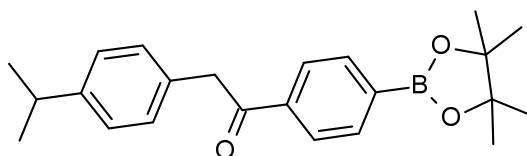
A una sol. de 1-(4-metoxifenil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]etan-1-ona (6.26 g, 23.3 mmol) en ácido acético (43 ml) se le añadió ácido yodhídrico 57% en agua (14 ml, 167 mmol). La sol. se sometió a reflujo durante 72h y se enfrió hasta 0°C. Se añadió agua cuidadosamente y se filtró el precipitado sobre una frita de vidrio. El sólido de color pardo obtenido se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 798 mg, sólido de color beis (13%). El filtrado de Et₂O se evaporó al vacío y se coevaporó con tolueno (3 veces). El residuo se recogió en DCM y el precipitado se filtró sobre una frita de vidrio, se lavó con DCM y se secó al vacío para dar 2.07 g de un sólido de color pardo pálido (35%). El

filtrado de DCM se evaporó de nuevo, el residuo se recogió en un mínimo de DCM, el precipitado se filtró sobre una frita de vidrio y se secó al vacío para dar 687 mg de un sólido de color pardo pálido (12%). Se combinaron los tres sólidos para dar 3.55g de Int. **288** (60%).



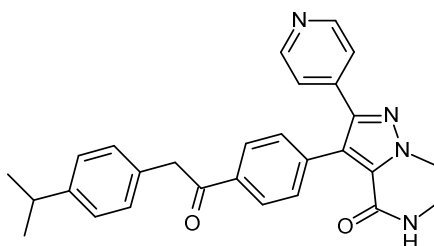
5 **b- Síntesis de Int. 289:**

10 A una sol. de **288** (798 mg, 3.14 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió DMAP (38.3 mg, 0.314 mmol), Et₃N (1.31 ml, 9.41 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (1.68 g, 4.71 mmol). La sol. se agitó a t.a. durante 90 min y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g Merck, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 80, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.17 g de Int. **289**, aceite de color amarillo que se cristalizó (97%).



15 **c- Síntesis de Int. 290:**

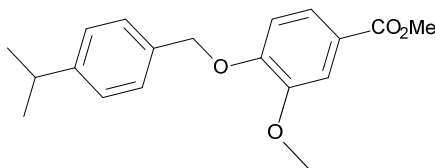
20 A una sol. de **289** (1.10 g, 2.85 mmol) en DME (12 ml) en un tubo schlenk se le añadió BisPin (1.08 g, 4.27 mmol) y KOAc (838 mg, 8.54 mmol). La mezcla se purgó cuidadosamente con N₂ y se añadió PdCl₂(dppf) (233 mg, 0.285 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80°C durante 18h. Se añadieron EtOAc y agua, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se trituró en Et₂O y el filtrado se eliminó por filtración sobre una frita de vidrio. El filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo de color negro. Este residuo se disolvió en MeOH, se añadió agua y la mezcla se evaporó al vacío (proceso repetido 3x). El residuo se diluyó en DCM, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 942 mg de Int. **290**, sólido de color negro (91%).



25 **d- Síntesis de Co. 148:**

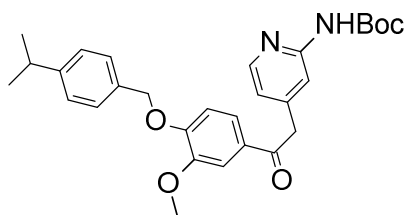
30 Una mezcla de **4** (2.94 g, 10.0 mmol), **290** (3.65 g, 10.0 mmol) y K₃PO₄ (8.51 g, 40.1 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y H₂O (10 ml) en un tubo Schlenk se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (820 mg, 1.00 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80°C durante 18h. Se combinó otro lote (reactivo: 0.3g de **4**, en las mismas condiciones) con esta reacción. La mezcla se diluyó con DCM y agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 15 g de aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 330g Grace, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, iPrOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar un sólido de color beis que se trituró en Et₂O. El precipitado se filtró sobre una frita de vidrio para dar 3.20 g de Co. 148, sólido de color blanquecino (rendimiento global 64%, pureza del 97%). Se purificaron 405 mg de 3.2 g mediante SFC aquiral (fase estacionaria: dietilaminopropilo 5μm 150x21.2mm, fase móvil: 85% CO₂, 15% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 289 mg que se cristalizó a partir de iPrOH. El precipitado se filtró sobre una frita de vidrio y el sólido se lavó con Et₂O dos veces, después se secó a alto vacío a 50°C durante 18h para dar 178 mg de **Co. 148**, sólido de color blanco. p.f.: 259°C (dsc).

40 **Ejemplo A148: Preparación de Co. 149**



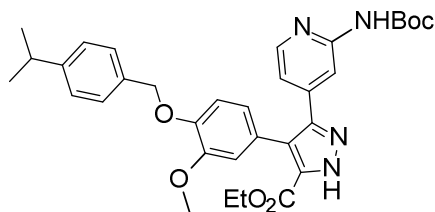
a- **Síntesis de Int. 291:**

5 En atmósfera de N₂, a una suspensión de vanillato de metilo (2.0 g, 11 mmol), alcohol 4-isopropilbencílico (1.7 ml, 11 mmol), PPh₃ sop. (3.4 g, 11 mmol) en DCM seco (48 ml) se le añadió DBAD (2.5 g, 11 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 120g Interchim, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc, de 90/10 a 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 2.22 g de Int. **291**, sólido de color blanco (64%).



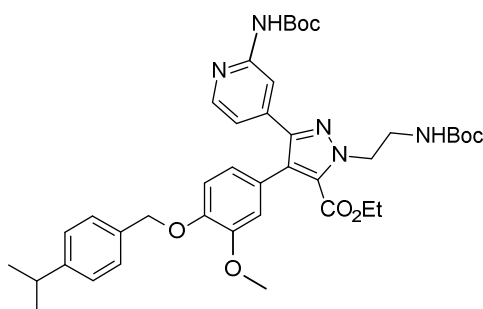
10 b- **Síntesis de Int. 292:**

15 Una sol. de **291** (2.2 g, 7.0 mmol) y ácido 2-(4-metil-2-piridinil)-imidodicarbónico, 1,3-bis(1,1-dimetiletil) éster (2.17 g, 7.0 mmol) en THF seco (20 ml) se trató con LiHMDS (14 ml, 14 mmol) a 0°C (adición durante 10 min). Después de agitar durante 1 h a 0°C, se dejó calentar la reacción hasta t.a. y se agitó durante 17 h. La reacción se inactivó con una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (50ml). Se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica se recogió y se evaporó al vacío y el residuo se recogió en Et₂O, se filtró el sólido formado y se secó para dar 1.59 g de Int. **292**, polvo de color beis (46%).



20 c- **Síntesis de Int. 293:**

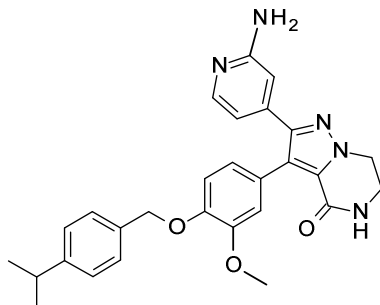
25 A una suspensión de **292** (1.6 g, 3.2 mmol) en ACN (12 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (0.49 ml, 3.2 mmol) y diazoacetato de etilo (0.58 ml, 5.5 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 2h después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc 70/30 a 60/40). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 670 mg de Int. **293**, polvo de color beis (35%).



30 d- **Síntesis de Int. 294:**

A una mezcla de **293** (330 mg, 0.56 mmol), Boc-glicinol (136 mg, 0.84 mmol) y PPh₃ sop. (703 mg, 0.84 mmol) en THF seco (9 ml) se le añadió DBAD (194 mg, 0.84 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 12h. La mezcla se filtró a

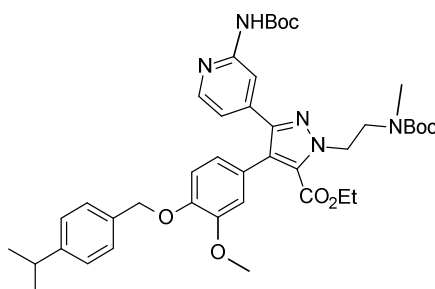
través de un lecho de Celite®, se concentró y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc 75/25 a 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 251 mg de Int. **294**, sólido de color blanco (61%).



5 e- **Síntesis de Co. 149:**

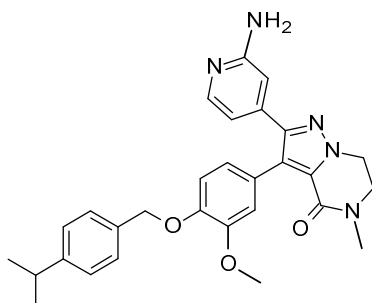
294 (250 mg, 0.34 mmol), HCl 3N (0.57 ml, 1.7 mmol), en ACN (6.1 ml) a 80°C durante 3 h. La mezcla se concentró, y se añadió K₂CO₃ ac. al 10% (20 ml) y se extrajo la mezcla con DCM, se secó y se concentró. La mezcla se puso en DCM, se filtró y el filtrado se purificó mediante LC prep. LC (SiOH irregular 15-40 µm, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 95/5/0.1) para dar 58 mg de **Co. 149**, sólido de color blanco (35%). p.f.: 179°C (dsc).

Ejemplo A149: Preparación de Co. 150



15 a- **Síntesis de Int. 295:**

A una mezcla de **293** (260 mg, 0.44 mmol), 2-(N-Boc-metilamino)etanol (116 mg, 0.66 mmol) y PPh₃ sop. (554 mg, 0.66 mmol) en THF seco (7 ml) se le añadió DBAD (153 mg, 0.66 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite®, se concentró y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc 75/25 a 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 270 mg de Int. **295**, sólido de color blanco (82%).

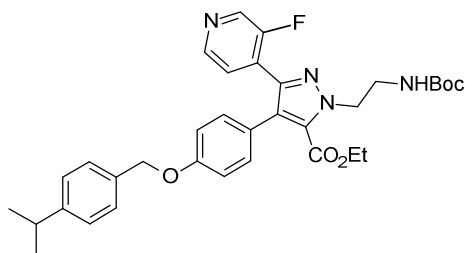


25 b- **Síntesis de Co. 150:**

295 (270 mg, 0.36 mmol), HCl 3N (0.61 ml, 1.8 mmol), en ACN (6.4 ml) a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, se añadió K₂CO₃ ac. al 10% (20 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (dos veces) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. LC (SiOH irregular 15-40 µm, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 105 mg de **Co. 150**, polvo de color blanco (58%).

Ejemplo A150: Preparación de Co. 151

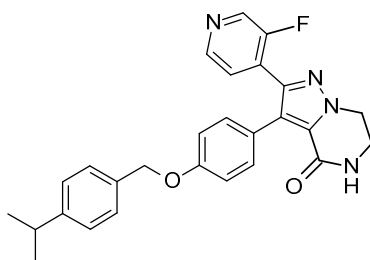
□ **Primer método:**



a- **Síntesis de Int. 296:**

5 Una sol. de **17** (800 mg, 1.36 mmol), pinacoléster del ácido 3-fluoro-4-piridinborónico (608 mg, 2.73 mmol) y Na₂CO₃ (434 mg, 4.09 mmol) en tolueno (10 ml), EtOH (5 ml) y H₂O (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (112 mg, 0.136 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 130°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 5 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 1.54 g, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, acetona 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 720 mg de Int. **296**, aceite de color amarillo (78%).

15

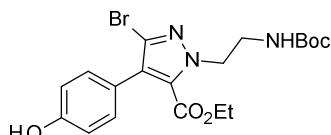


b- **Síntesis de Co. 151:**

20 A una sol. de **296** (720 mg, 1.20 mmol) en ACN (15 ml) se le añadió HCl 3N (2.00 ml, 5.97 mmol). La sol. se calentó a 80°C durante 2h, se enfrió hasta t.a. y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de NaHCO₃ al residuo, la mezcla se agitó a t.a. durante 10min y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo que se cristalizó. La mezcla en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 25g Merck, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, acetona 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 363mg de **Co. 151**, sólido de color blanco (67%). p.f.: 228°C, 235°C (dsc - compuesto polimorfo).

25

□ **Segundo método:**

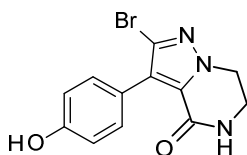


a- **Síntesis de Int. 297:**

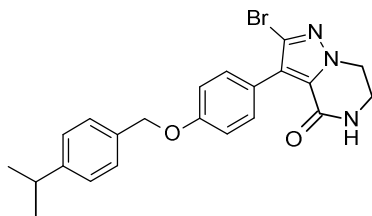
30 Se añadió HCl 3N (8.37 ml, 33.5 mmol) a una sol. de **22** (3.91 g, 5.58 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y la sol. se agitó durante 60 h a 50°C. Se filtró el precipitado sobre una fritta de vidrio y se lavó con Et₂O para dar 2.75 g de Int. **297**, sólido de color blanco (rendimiento cuant.).

35

b- **Síntesis de Int. 298:**



A una sol. de **297** (2.75 g, 5.93 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (9.66 g, 29.7 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1h. Se retiró el disolvente al vacío y el sólido de color amarillo obtenido se disolvió en un mínimo de agua y se acidificó hasta pH 3 con una sol. ac. 1N de HCl. El precipitado de color blanco formado se filtró sobre una frita de vidrio, se lavó con Et₂O (3 veces) y se secó para dar 1.86g de Int. **298**, sólido de color blanco (rendimiento cuant.).



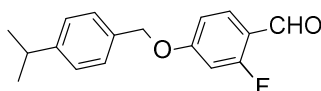
c- Síntesis de Int. 299:

A una sol. de **298** (1.00 g, 3.25 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (673 mg, 4.87 mmol), NaI (24.3 mg, 162 μmol) y bromuro de 4-isopropilbencilo (543 μl, 3.25 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 18h y se añadió bromuro de 4-isopropilbencilo (543 μl, 3.25 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 20 h y se enfrió hasta t.a. Se añadieron agua y DCM a la mezcla en bruto. El precipitado se filtró sobre una frita de vidrio para dar un sólido de color blanco. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar un sólido de color blanco. Se combinaron ambos sólidos, se disolvieron en una mezcla de DCM/MeOH y se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 25g Merck, depósito sólido, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, acetona 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.00 g de Int. **299**, sólido de color blanco (70%).

d- Síntesis de Co. 151:

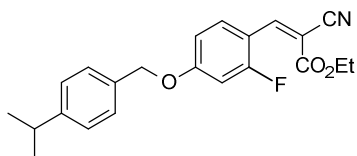
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **299** (130 mg, 295 μmol), pinacoléster del ácido 3-fluoro-4-piridinborónico (132 mg, 590 μmol), K₃PO₄ (251 mg, 1.18 mmol) en 1,4-dioxano (1.40 ml) y H₂O (0.50 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (16.6 mg, 59.1 μmol) y Pd(OAc)₂ (6.63 mg, 29.5 μmol), la m.r. se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 100°C durante 18h. Después de enfriar hasta t.a., se añadieron EtOAc y agua a la mezcla en bruto. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 137 mg de aceite de color pardo. Estos 137 mg se combinaron con 103 mg de otro lote y se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, acetona 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 65 mg de **Co. 151**, sólido de color blanco (27%). p.f.: 222°C (dsc).

Ejemplo A151: Preparación de Co. 152



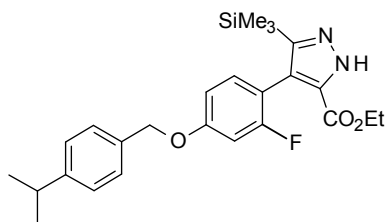
a- Síntesis de Int. 300:

A una sol. de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1.3 g, 9.4 mmol) en ACN (34 ml) se le añadió K₂CO₃ (3.2 g, 23 mmol) y **8** (2.1 g, 9.8 mmol), la m.r. se calentó a 70 °C durante 2h. Después, se dejó enfriar la mezcla hasta t.a., se filtró y se concentró para dar 2.67 g de Int. **300**, aceite incoloro que se cristalizó rápidamente en un sólido de color blanco (100%).



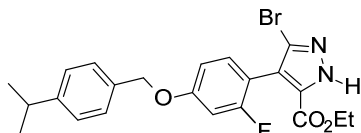
b- Síntesis de Int. 301:

A una sol. de cianoacetato de etilo (1.1 ml, 10.3 mmol) en EtOH (6.5 ml) se le añadió **300** (2.67 g, 9.8 mmol) y piperidina (19 μl, 0.20mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2h y después se dejó enfriar hasta t.a. durante toda la noche. Se filtró el precipitado sobre una frita de vidrio para dar 2.68 g de Int. **301**, polvo de color amarillo pálido (74%).



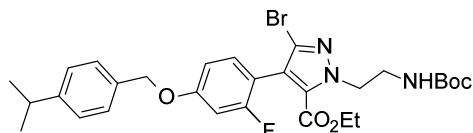
c- **Síntesis de Int. 302:**

5 A una sol. de trimetilsilildiazometano (5.47 ml, 11 mmol) en THF seco (15 ml) a -78°C en atmósfera de N₂ se le añadió n-BuLi 1.6M en hexano (6.8 ml, 11 mmol) gota a gota. La sol. se agitó durante 30 min a -78°C y se añadió una sol. de **301** (2.68 g, 7.3 mmol) en THF seco (15 ml) gota a gota a -78°C. La sol. se agitó durante 1h a -78°C y después a t.a. durante 16h. Se añadió EtOAc y se lavó la capa orgánica dos veces con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc, 75/25 a 65/35). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.0 g de Int. **302**, sólido de color naranja (60%).



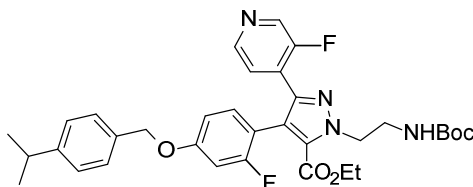
d- **Síntesis de Int. 303:**

15 A una sol. de **302** (2.0 g, 4.4 mmol) en ACN (40 ml) se le añadió gota a gota una sol. de N-Bromosuccinimida (0.82 g, 4.6mmol) en ACN (20ml) y se agitó la mezcla de color pardo pálido a t.a. durante 18h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadió EtOAc y una sol. ac. sat. de K₂CO₃ al residuo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc, 80/20 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 510 mg de Int. **303**, sólido de color amarillo (25%).



e- **Síntesis de Int. 304:**

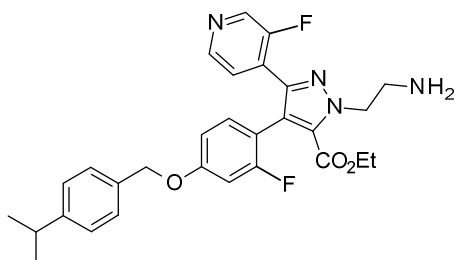
25 A una mezcla de **303** (0.51 g, 1.1 mmol), Boc-glicinol (267 mg, 1.7 mmol) y PPh₃ sop. (0.52 g, 1.7 mmol) en THF seco (18 ml) se le añadió DBAD (0.38 g, 1.7 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se concentró y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc, de 80/20 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas se evaporó el disolvente a sequedad para dar 735 mg de Int. **304**, sólido de color blanco. Este era una mezcla 60/40 de 60% de Int. 304 y 40% de un Co. dibromado. Esta mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.



30 f- **Síntesis de Int. 305:**

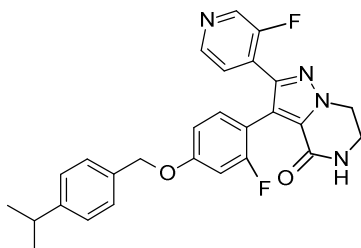
35 Una mezcla de **304** (0.35 g, 0.58 mmol), pinacoléster del ácido 3-fluoro-4-piridinborónico (0.26 g, 1.2 mmol), K₃PO₄ (0.49 g, 2.3 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 ml) y H₂O (0.5 ml) se desgasificó cuidadosamente con N₂. Se añadieron PCy₃ (34 mg, 0.12 mmol) y Pd(OAc)₂ (14 mg, 61 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante toda la noche a 80°C durante un día. El material en bruto se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró a través de un lecho de Celite® y se evaporó al vacío. Este residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: de DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1 a 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 100 mg de Int. **305**, aceite de color amarillo pálido (28%).

40



g- **Síntesis de Int. 306:**

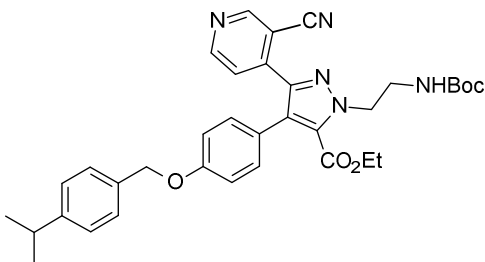
305 (100 mg, 0.16 mmol), HCl 3N (0.27 ml, 0.81 mmol), en ACN (2.9 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15 min, se extrajo con DCM, se secó y se concentró para dar 33 mg de Int. **306**. Este residuo se usó tal cual sin purificación adicional en la etapa de ciclación.



h- **Síntesis de Co. 152:**

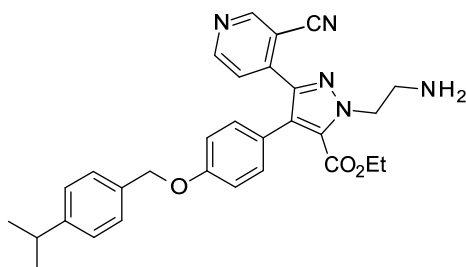
A una sol. de **306** (33 mg, 0.064 mmol) en MeOH (1.8 ml) se le añadió Cs₂SO₄ (0.10 g, 0.32 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró y se recogió en agua y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se concentró para dar 17 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (sílice de estabilidad 5µm 150x30.0mm, gradiente de fase móvil de NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 0.8/92/8). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 12 mg de **Co. 152**, sólido de color blanco (40%). p.f.: 262°C (dsc).

Ejemplo A152: Preparación de Co. 153



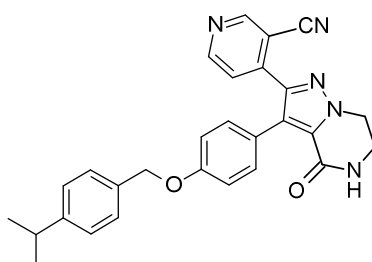
a- **Síntesis de Int. 307:**

Una sol. de **17** (553 mg, 0.943 mmol), pinacoléster del ácido 3-cianopiridin-4-borónico (434 mg, 1.89 mmol) y Na₂CO₃ (300 mg, 2.83 mmol) en tolueno (6.3 ml), EtOH (3.2 ml) y H₂O (1.3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (77.2 mg, 94.3 µmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 130°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 5 min [tiempo de retención fijo]. La fracción en bruto se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 1.16 g. La fracción en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 84 mg de Int. **307**, aceite incoloro (18%).



b- Síntesis de Int. 308:

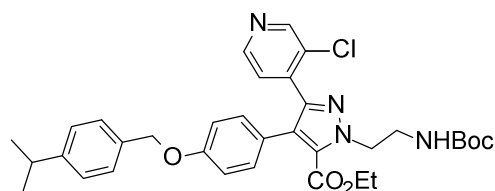
A una sol. de **307** (108 mg, 0.177 mmol) en ACN (2 ml) se le añadió HCl 3N (295 μ l, 0.). La sol. se calentó a 80°C durante 10 min después se agitó a t.a. durante 10 min. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de NaHCO₃ al residuo, la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 95 mg de Int. **308**, aceite de color amarillo pálido (rendimiento cuant.).



c- Síntesis de Co. 153:

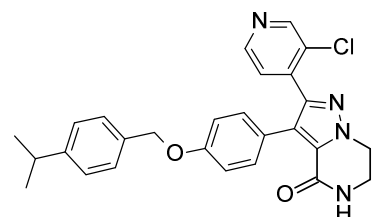
A una sol. de **308** (120 mg, 0.235 mmol) en MeOH (2.5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (384 mg, 1.18 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 15min. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 96 mg, sólido de color beis pálido. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 98%, MeOH 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 79 mg de **Co. 153**, sólido de color blanco (72%). p.f.: 225°C (dsc).

Ejemplo A153: Preparación de Co. 154



a- Síntesis de Int. 309:

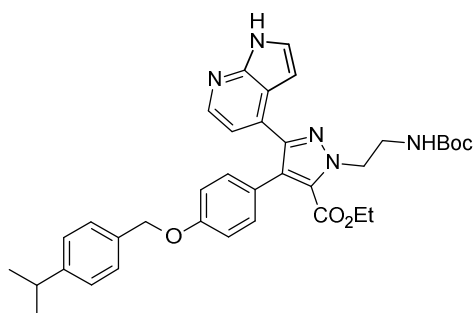
Una sol. de **17** (800 mg, 1.36 mmol), pinacoléster del ácido 3-cloro-4-piridinborónico (653 mg, 2.73 mmol) y Na₂CO₃ (434 mg, 4.09 mmol) en tolueno (10 ml), EtOH (5 ml) y H₂O (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (112 mg, 0.136 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 130°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 5 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 2.07 g, aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, acetona 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 900 mg de Int. **309**, aceite de color amarillo (95%).



b- Síntesis de Co. 154:

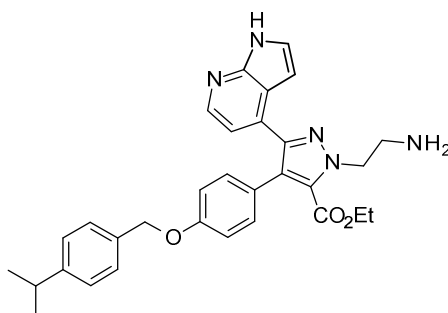
5 A una sol. de **309** (900 mg, 1.45 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió HCl 3N (2.42 ml, 7.27 mmol). La sol. se calentó a 80°C durante 2h, se enfrió hasta t.a. y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de NaHCO₃ al residuo, la mezcla se agitó a t.a. durante 10min y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío. El aceite de color pardo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, acetona 20%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 458 mg de **Co. 154**, sólido de color blanco (67%). p.f.: 207°C (dsc).

10 Ejemplo A154: Preparación de Co. 155



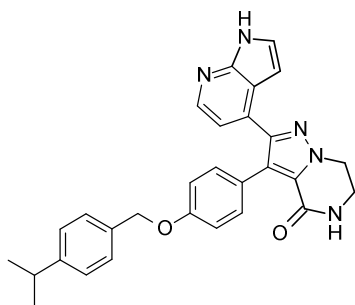
a- Síntesis de Int. 310:

15 Una mezcla de **17** (650 mg, 1.11 mmol), pinacoléster del ácido 7-azaindol-4-borónico (325 mg, 1.33 mmol) y K₃PO₄ (941 mg, 4.43 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1.2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (91.0 mg, 0.111 mmol), la mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se calentó a 80°C durante 18 h. Esta mezcla y otro lote (con 142mg de **17** en las mismas condiciones) se combinaron, se diluyeron con DCM y se lavaron con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, acetona 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 478 mg de Int. **310**, espuma de color naranja (57%).



b- Síntesis de Int. 311:

25 A una sol. de **310** (478 mg, 0.766 mmol) en ACN (6 ml) se le añadió HCl 3N (1.28 ml, 3.83 mmol). La sol. se calentó a 50°C durante 3h después se agitó t.a. durante 18h. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 398 mg de Int. **311**, aceite de color pardo (99%).

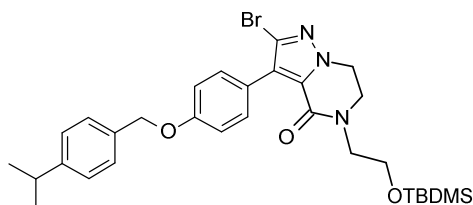


c- Síntesis de Co. 155:

30 A una sol. de **311** (398 mg, 0.76 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.24 g, 3.80 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 15min. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en DCM y agua. Se separó la

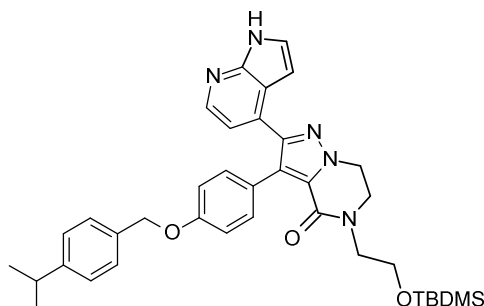
capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar sólido de color beis. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 12g Grace, DCM 100% a DCM 95%, iPrOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 289 mg, sólido de color blanco (80%). 249 mg de este sólido de color blanco se cristalizaron a partir de MeCN. El precipitado se filtró en una frita de vidrio y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó nuevamente a partir de ACN y el precipitado se filtró sobre una frita de vidrio (proceso repetido 2x). Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío a 55°C durante 3h para dar 185 mg de **Co. 155**, sólido de color blanco (51%). p.f.: 266°C (dsc).

Ejemplo A155: Preparación de Co. 156



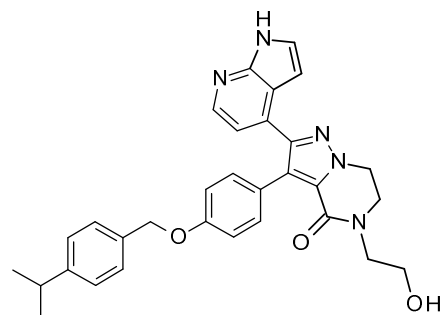
a- Síntesis de Int. 312:

A una suspensión de **299** (264 mg, 600 μmol) en DMSO () a t.a. en atmósfera de N_2 se le añadió NaH al 60% (28.8 mg, 719 μmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h y se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (154 μl , 719 μmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Se añadieron agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con una sol. ac. sat. de NaCl (3 veces), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 368 mg de Int. **312**, aceite de color amarillo (cuant.). El Int. 312 en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación.



b- Síntesis de Int. 313:

Una mezcla de **312** (150 mg, 251 μmol), pinacoléster del ácido 7-azaindol-4-borónico (73.4 mg, 301mmol) y K_3PO_4 (213 mg, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (2.25 ml) y H_2O (450 μl) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20.5 mg, 25.1 μmol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 80°C durante 18h. Se añadieron agua y DCM a la mezcla en bruto. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 300mg, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 107 mg de Int. **313**, aceite de color amarillo (67%).

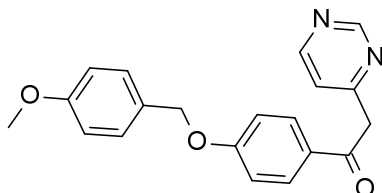


c- Síntesis de Co. 156:

A una sol. de **313** (107 mg, 0.168 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (252 μl , 0.252 mmol). La m.r. se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 1h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 90 mg, aceite de color amarillo pálido. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 4g Grace, gradiente de fase móvil:

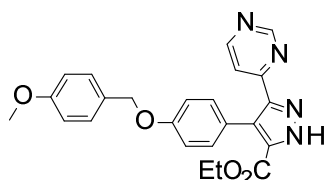
de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 72 mg de aceite incoloro (82%) que se cristalizó a partir de Et₂O y se secó al vacío para dar 56 mg de **Co. 156**, sólido de color blanco (64%). p.f.: 219°C (dsc).

5 Ejemplo A156: Preparación de Co. 157



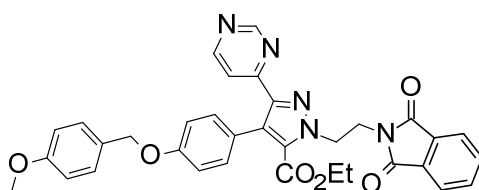
a- Síntesis de Int. 314:

10 En un matraz seco y en atmósfera de N₂, una sol. de 4-(4-metoxibenciloxi)benzoato de etilo (2.00 g, 6.99 mmol) y 4-metilpirimidina (723 mg, 7.68 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (14.0 ml, 14.0 mmol) (adición lenta durante 10 min). Tras terminar la adición, se dejó calentar la m.r. hasta t.a. y se agitó durante 17 h. La m.r. se vertió entonces en una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (100 ml). Se filtró la mezcla sobre una fritta de vidrio. El precipitado se lavó con agua (2 x 50 ml) y con Et₂O (2x 50 ml). El sólido se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH. La sol. orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 2.14 g de Int. **314**, sólido de color blanco (92%).



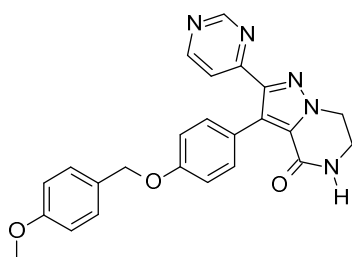
b- Síntesis de Int. 315:

20 A una suspensión de **314** (5.00 g, 15.0 mmol) en ACN (50 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió DBU (2.24 ml, 15.0 mmol) y etildiazoacetato (2.67 ml, 25.4 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2h después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en DCM. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, agua, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 5.32 g, aceite de color pardo. Este experimento y otro lote se combinaron (con 500mg de **314** en las mismas condiciones) y se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 220g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.54 g. El residuo se disolvió en DCM y se filtró un precipitado para dar 2.30 g de Int. **315**, sólido de color amarillo. El filtrado se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 784 mg de Int. **315**, sólido de color amarillo (rendimiento global: 4.32g, 44%).



c- Síntesis de Int. 316:

35 A una suspensión de **315** (3.00 g, 6.97 mmol), N-(2-hidroxiethyl)ftalimida (1.60 g, 8.36 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (2.79 g, 8.36 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió DBAD (1.93 g, 8.36 mmol). La mezcla se agitó durante 20h a t.a. después se filtró a través de una fritta de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 8.20 g, aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μm, 150g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 70%, acetona 30%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.82 g de Int. **316**, sólido de color blanquecino (67%).

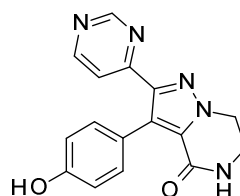


d- **Síntesis de Co. 157:**

5 A una mezcla de **316** (2.82 g, 4.67 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (668 μ l, 7.01 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4h. Se filtró el precipitado sobre una frita de vidrio para dar 1.84 g de un sólido de color blanco que se disolvió en una mezcla de DCM/MeOH/EtOAc y el precipitado se filtró sobre una frita de vidrio. El sólido se lavó con MeOH y se secó para dar 986 mg de **Co. 157**, sólido de color blanco (49%). p.f.: 264°C (DSC).

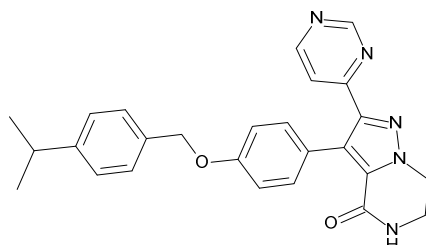
Ejemplo A157: Preparación de Co. 158

10 **Primer método:**



a- **Síntesis de Int. 317:** sal de trifluoroacetato de

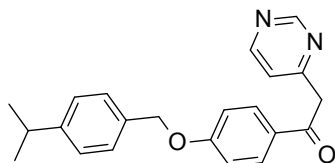
15 A una sol. de Co. 157 (200 mg, 0.468 mmol) en tolueno (8 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió TFA (1.00 ml, 13.1mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante 5h. El sol. de color amarillo se evaporó al vacío y se coevaporó 3x con tolueno. El residuo de color amarillo se trituró en Et₂O y se filtró sobre una frita de vidrio para dar 222 mg de Int. **317**, sólido de color amarillo (rendimiento cuant., sal de trifluoroacetato).



20 b- **Síntesis de Co. 158:**

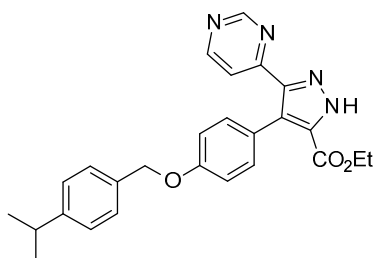
25 A una sol. de **317** (100 mg, 0.237 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (98.4 mg, 0.712 mmol) y **8** (41.7 μ l, 0.249 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 18h y se sometió a reflujo durante 18h. Se añadieron **8** (20.0 μ l, 0.119 mmol) y K₂CO₃ (16.4 mg, 0.119 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 60h. Se añadieron entonces **8** (20.0 μ l, 0.119mmol) y K₂CO₃ (16.4mg, 0.119mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18h. Se añadió DCM al residuo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 125 mg, residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, acetona 50%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 46 mg, residuo de color blanquecino. Este residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, fase móvil: 96% DCM, 4% MeOH, 0.1% NH₃ ac.). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 24 mg de **Co. 158**, sólido de color blanco (23%). p.f.: 252°C (DSC).

30 **Segundo método:**



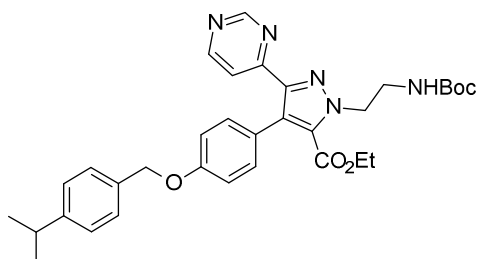
a- **Síntesis de Int. 318:**

En un matraz seco y en atmósfera de N₂, una sol. de **9** (16.8 g, 59 mmol) y 4-metilimidina (6.1 g, 65 mmol) en THF seco (118 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (118 ml, 118 mmol) gota a gota. La m.r. se dejó calentar hasta t.a. (durante 1h) y se agitó durante 17 h a esta temperatura. La m.r. se vertió entonces en una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (300 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en Et₂O y se filtró el sólido, se lavó con Et₂O y se secó para dar 19.2 g de Int. **318**, sólido de color dorado (94%).



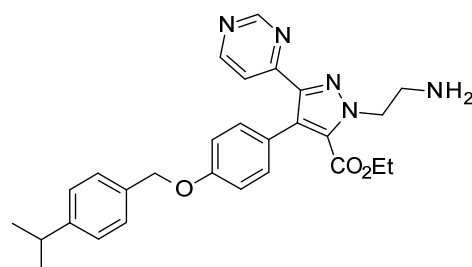
b- **Síntesis de Int. 319:**

Una suspensión de **318** (23.7 g, 68.4 mmol) en ACN (400 ml) se trató con DBU (17.4 ml, 116 mmol) después con diazoacetato de etilo (11.5 ml, 109 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 3 h. La m.r. se vertió en una sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar aceite de color negro. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 220g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 98%, MeOH 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 21.1g de Int. **319** (rendimiento: 70%).



c- **Síntesis de Int. 320:**

Una sol. de **319** (13.8 g, 31.2 mmol) y Boc-glicinol (7.24 ml, 46.8 mmol) en THF seco (250 ml) se trató con difenilfosfinopoliestireno (14.6 g, 46.8 mmol) después con DBAD (10.8 g, 46.8 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 17 h, en atmósfera de N₂. La mezcla en bruto se filtró a través de Celite® y se evaporó al vacío para dar aceite de color negro. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 220g, Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 96%, MeOH 4%). Se recogieron las fracciones y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 16.6g de aceite de color pardo (que contenía 2 isómeros). Este aceite se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45μm 450g MATREX, fase móvil: Gradiente de NH₄OH/DCM/iPrOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/iPrOH 0.3/97/3). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 8.40 g de Int. **320**, sólido de color naranja (46%).



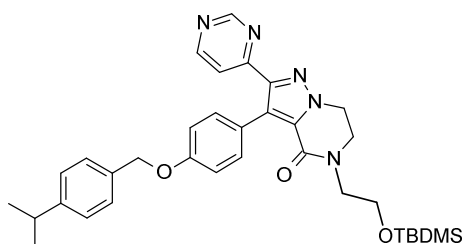
d- **Síntesis de Int. 321:**

Una mezcla de **320** (3.7 g, 6.3 mmol), HCl 3N (10.5 ml, 32 mmol), en ACN (110 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15min, se extrajo con DCM, se secó y se evaporó a sequedad para dar 3.05 g de Int. **321** (99%). El sólido de color amarillo obtenido se usó tal cual en la etapa siguiente.

e- Síntesis de Co. 158:

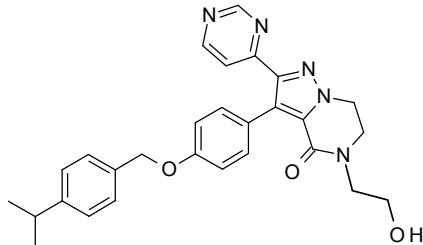
A una solución de **321** (1.62 g, 3.3 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (5.4 g, 17 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 3 días. La mezcla se filtró, el sólido de color blanco se recogió, se lavó con Et₂O y se secó para dar 1.07 g de **Co. 158** (73%). p.f.: 259°C (dsc).

Ejemplo A158: Preparación de Co. 159



a- Síntesis de Int. 322:

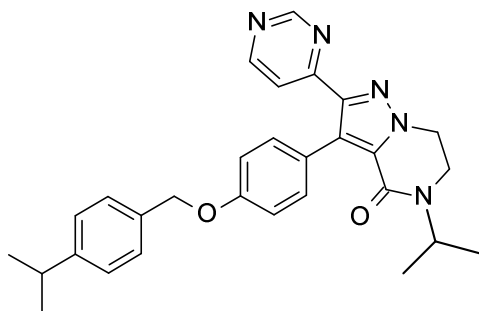
Se añadió lentamente NaH al 60% (68 mg, 1.7 mmol) a una suspensión de Co. 158 (0.50 g, 1.1 mmol) en DMF (6.8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.28 ml, 1.4 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró para dar 0.68 g de Int. **322** (aceite de color amarillo; cuant.), usado tal cual en la siguiente etapa.



b- Síntesis de Co. 159:

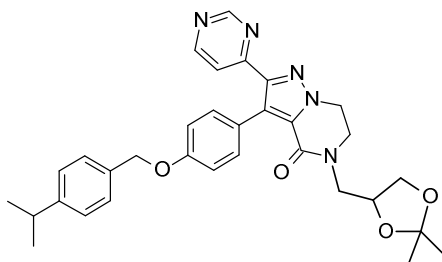
Se añadió gota a gota TBAF (1.4 ml, 1.4 mmol) a una sol. de **322** (0.68 g, 1.1 mmol) en THF (11 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a.. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 25g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 450 mg de aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.42 g de **Co. 159**, sólido de color blanco (77%). p.f.: 160°C (dsc).

Ejemplo A159: Preparación de Co. 160



Se añadió NaH al 60% (41 mg, 1.0 mmol) lentamente a una suspensión de Co. 158 (0.30 g, 0.68 mmol) en DMSO (3.8 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h (hasta que se observó una sol. en el matraz), después se añadió 2-yodopropano (75 µl; 0.75 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, se disolvió en DCM y MeOH, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 300 mg de sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 125 mg, aceite incoloro. Este aceite se recogió en Et₂O, se concentró y se secó para dar 121 mg de **Co. 160**, sólido de color blanco (37%). p.f.: 166°C (dsc).

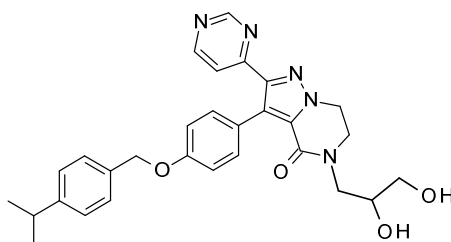
10 Ejemplo A160: Preparación de Co. 161a y Co. 161



a- Síntesis de Co. 161a

15 A una suspensión de **Co. 158** (300 mg, 0.683 mmol) en DMSO (5.4 ml) se le añadió NaH al 60% (41.0 mg, 1.02 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4h para obtener una sol. transparente de color amarillo y se añadió p-toluenosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo (215 mg, 0.751 mmol). La sol. se calentó a 50°C durante 20h. Se añadieron DCM y agua, se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (670 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 260 mg de **Co. 161a** (60%).

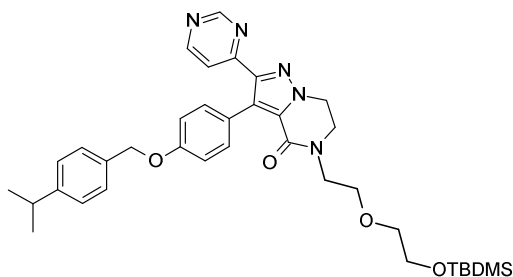
20



b- Síntesis de Co. 161:

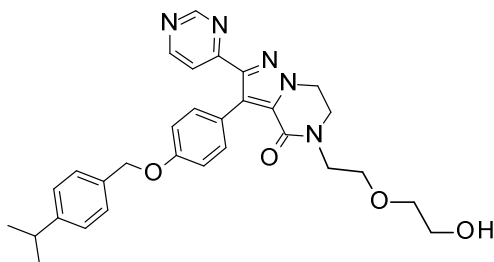
25 Una sol. de **Co. 161a** (210 mg, 379 µmol) y HCl 3N (632 µl, 1.90 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se vertió en una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 190 mg de **Co. 161**, sólido de color blanco (98%). p.f.: 209°C (DSC).

Ejemplo A161: Preparación de Co. 162



30 a- Síntesis de Int. 324:

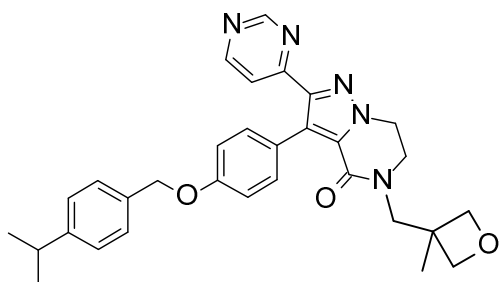
35 A una suspensión de **Co. 158** (150 mg, 341 µmol) en DMSO (2 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se le añadió lentamente NaH al 60% (20.5 mg, 512 µmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2h hasta su completa solubilización después se añadió terc-butil(2-(2-cloroetoxi)etoxi)dimetilsilano (245 mg, 1.02 mmol) en DMSO (500 µl). La sol. se calentó a 80°C durante 18h después se enfrió a t.a. y se añadieron agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 640 mg de Int. **324**, usado tal cual en la etapa siguiente sin purificación.



b- Síntesis de Co. 162:

5 A una sol. de **324** (220 mg, 0.343 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió TBAF (514 μ l, 0.514 mmol), y la sol. se agitó a 0 °C durante 2h después a t.a. durante 18h. La sol. se diluyó con agua y DCM, se separó la capa orgánica, se lavó con una sol. ac. sat. de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 266 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Stability 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de 50% heptano, 3% MeOH (+10% NH₄OH), 47% EtOAc a 25% MeOH (+10% NH₄OH), 75% EtOAc).
 10 Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 119 mg, aceite incoloro (66%). Se diluyó el Co. en un mínimo de DCM y se añadió pentano hasta su precipitación. La mezcla se evaporó al vacío para dar 114 mg de **Co. 162**, sólido de color blanquecino (63%).

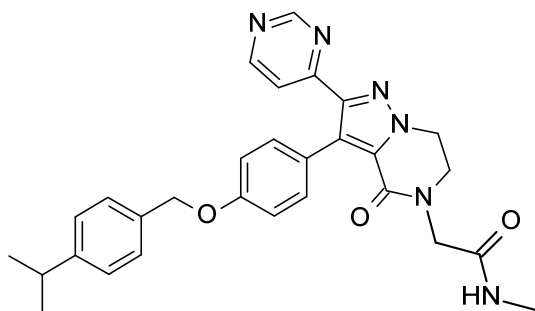
Ejemplo A162: Preparación de Co. 163



15 Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 158** (0.40 g, 0.91 mmol) en DMSO (5.0 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h (hasta su completa solubilización), después se añadió 2-(clorometil)-2-metil-1,3-epoxipropano (110 μ l, 1.0 mmol) y se agitó la m.r. durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 620 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 450 mg, aceite incoloro. Este residuo se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40 μ m 50g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.1%, DCM al 97% y MeOH al 3%). Se recogieron las fracciones deseadas se evaporó el disolvente a sequedad, 300 mg que se purificaron mediante SFC aquiral sobre (2-etilpiridina 6 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 85% de CO₂, 15% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 260 mg de **Co. 163**, sólido de color blanco (55%).

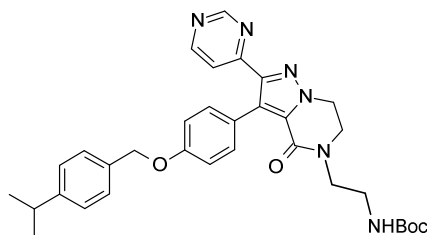
Ejemplo A163: Preparación de Co. 164

30



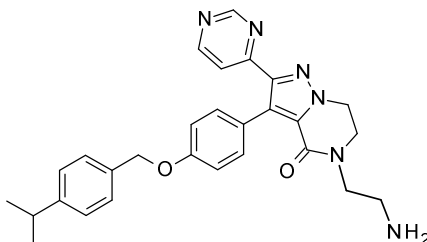
A una suspensión de **Co. 158** (300 mg, 0.683 mmol) en DMF (6 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se le añadió NaH al 60% (41.0 mg, 1.02 mmol). La mezcla se agitó a t.a. hasta la completa solubilización de la mezcla (2h). Después se añadió 2-bromo-N-metilacetamida (124 mg, 0.819 mmol) y la sol. se agitó a t.a. durante 3h. Se añadieron EtOAc y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con una sol. ac. sat. de NaCl (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (382 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 80%, iPrOH 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 222 mg de una película incolora que se cristalizó al dejarla reposar. El precipitado se filtró sobre una frita de vidrio para dar un sólido de color blanco (159 mg) de **Co. 164** (46%). p.f.: 97 °C y 157 °C (DSC).

Ejemplo A164: Preparación de Co. 165a y Co. 165



a- Síntesis de Co. 165a

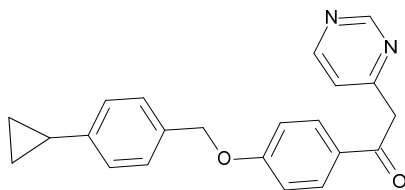
Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 158** (0.4 g, 0.91 mmol) en DMSO seco (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió Boc-1-amino-2-bromoetano (224 mg, 1.0 mmol) y la m.r. se agitó durante 3 días. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, se disolvió en DCM y MeOH, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para dar 550 mg de **Co. 165a** en forma de una fase en bruto (mezcla con material de partida) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.



b- Síntesis de Co. 165:

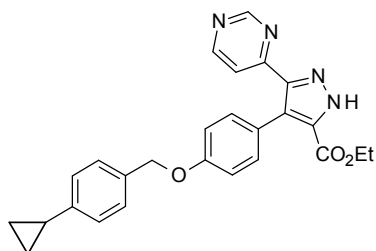
Una mezcla de **Co. 165a** (550 mg, 0.94 mmol), HCl 3N (1.6 ml, 4.7 mmol), en ACN (17 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15 min, se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 95/5/0.1 a 80/20/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 258 mg, aceite incoloro. Este aceite se recogió en Et₂O, se concentró y se secó para dar 210 mg de **Co. 165**, sólido de color blanco (46%).

Ejemplo A165: Preparación de Co. 166



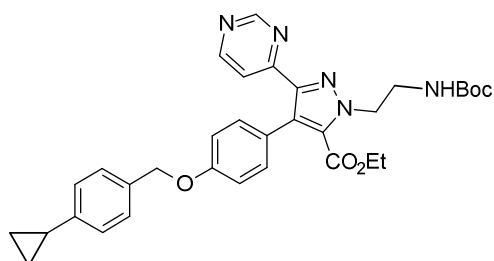
a- Síntesis de Int. 326:

En un matraz seco y en atmósfera de N₂, una sol. de **34** (12.6 g, 45 mmol) y 4-metilpirimidina (4.6 g, 49 mmol) en THF seco (90 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (90 ml, 90 mmol) gota a gota. La m.r. se dejó calentar hasta t.a. (durante 1h) y se agitó durante 17h a esta temperatura. La m.r. se vertió entonces en una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (400 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en Et₂O y el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 13 g de Int. **326**, sólido de color amarillo (85%).



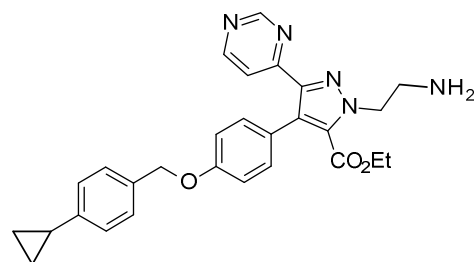
b- **Síntesis de Int. 327:**

A una suspensión de **326** (13 g, 38 mmol) en ACN (135 ml) se le añadió DBU (5.6 ml, 38 mmol) y diazoacetato de etilo (6.7 ml, 64 mmol). La mezcla se calentó durante 3h a 60°C después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ (2*500 ml), se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 19 g de residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 330g GraceResolv™, gradiente de fase móvil, de DCM/MeOH/NH₄OH, 100/0/0 a 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 7.16 g de Int. **327**, sólido de color pardo (43%) usado tal cual para la etapa siguiente.



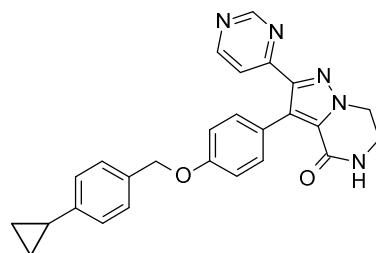
c- **Síntesis de Int. 328:**

A una suspensión de **327** (7.16 g, 16 mmol), Boc-glicinol (3.9 g, 24 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (7.6 g, 24 mmol) en THF seco (210 ml) se le añadió DBAD (5.6g, 24mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La sol. se filtró a través de un lecho de Celite®, y el polímero se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 330g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 100/0/0 a 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 4.13 g de Int. **328**, sólido de color pardo (en bruto).



d- **Síntesis de Int. 329:**

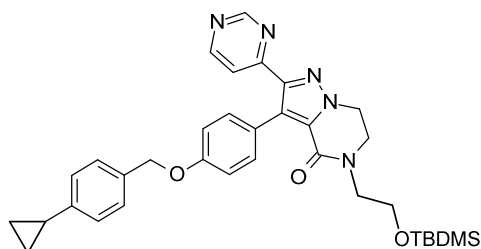
Una solución de **328** (4.13 g, 7.1 mmol), HCl 3N (11.8 ml, 35mmol), en ACN (125 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15min, se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para dar 3.44 g de Int. **329**, aceite de color naranja (cuant.). Este residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.



e- **Síntesis de Co. 166:**

A una sol. de **329** (3.44 g, 7.1 mmol) en MeOH (203 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (4.6 g, 14 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante durante toda la noche. Se filtró la mezcla. El sólido de color blanco se recogió, se lavó con Et₂O y se secó para dar 1.66 g de **Co. 166**, sólido de color blanco (53%). p.f.: 268°C (dsc).

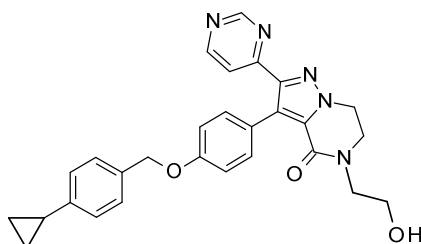
5 Ejemplo A166: Preparación de Co. 167



a- Síntesis de Int. 330:

10 Se añadió lentamente NaH al 60% (77 mg, 1.9 mmol) a una suspensión de Co. 166 (0.56 g, 1.3 mmol) en DMF (7.6 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.32 ml, 1.5 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.76 g de Int. **330**, aceite de color amarillo (cuant : 80% de Int. 330 y 20% de Co. 167). Esta mezcla se usó tal cual en la etapa de desprotección.

15



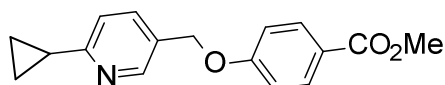
b- Síntesis de Co. 167:

20 Se añadió gota a gota TBAF (1.5 ml, 1.5 mmol) a una sol. de **330** (0.76 g, 1.3 mmol) en THF (12.5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 25 g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 0.49 g de **Co. 167** (80%).

25

Ejemplo A167: Preparación de Co. 168

25

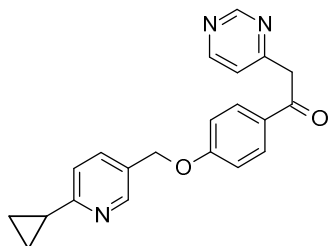


a- Síntesis de Int. 331:

30 En atmósfera de N₂, a una sol. de metil éster del ácido 4-hidroxibenzoico (6.9 g, 45 mmol), **29** (6.7 g, 45 mmol), PPh₃ (11.8 g, 45 mmol) en THF (275 ml) se le añadió DBAD (10.3 g, 45 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar aceite incoloro (40g) que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 330g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 20.2 g, sólido de color blanco. Este sólido se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45μm 450g MATREX, fase móvil: 65% heptano, 2% MeOH, 33% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 7.5 g de Int. **331** sólido de color blanco (59%).

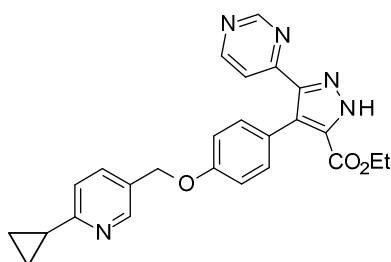
30

35



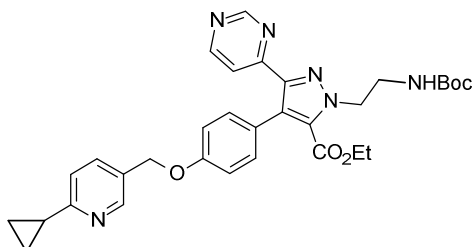
b- **Síntesis de Int. 332:**

5 En un matraz seco y en atmósfera de N₂, una sol. de **331** (7.5 g, 26 mmol) y 4-metilpirimidina (2.7 g, 29 mmol) en THF seco (53 ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (53 ml, 53 mmol) gota a gota. La m.r. se dejó calentar hasta t.a. (durante 1 h) y se agitó durante 17 h a esta temperatura. La m.r. se vertió entonces en una sol. ac. al 10% de NH₄Cl (300 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en Et₂O y se filtró el sólido, se lavó con Et₂O y se secó para dar 8.0 g de Int. **332**, sólido de color dorado (87%).



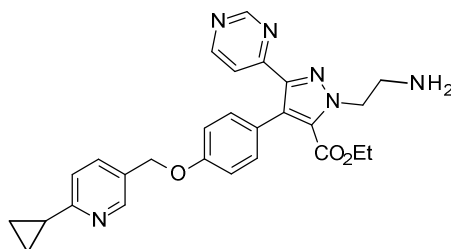
c- **Síntesis de Int. 333:**

10 A una suspensión de **332** (8.0 g, 23 mmol) en ACN (73 ml) se le añadió DBU (5.9 ml, 39 mmol) y diazoacetato de etilo (3.9 ml, 37 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1h después se enfrió a t.a. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se diluyó en DCM. La capa orgánica se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 220g GraceResolv™, gradiente de fase móvil, de DCM/MeOH/NH₄OH, 100/0/0 a 95/5/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 7.7 g de Int. **333**, aceite de color pardo (con impurezas).



d- **Síntesis de Int. 334:**

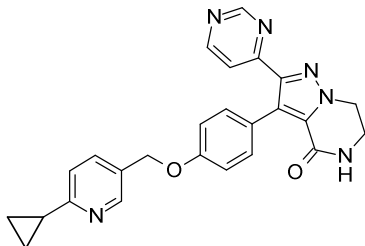
20 A una suspensión de **333** (7.7 g, 17 mmol), Boc-glicinol (3.1 g, 19 mmol) y difenilfosfinoestireno (6.0 g, 19 mmol) en THF (226 ml) se le añadió DBAD (4.4 g, 19 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La sol. se filtró a través de un lecho de Celite®, y el polímero se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 220g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 100/0/0 a 97/3/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 6.0 g de Int. **334**, aceite de color amarillo (59%).



e- **Síntesis de Int. 335:**

Una solución de **334** (6.0 g, 10 mmol), HCl 3N (17 ml, 51 mmol), en ACN (182 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se agitó la mezcla a t.a. 15min, se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para dar 4.2g de Int. **335** (mezcla de Int. 335 y Co. 168). El sólido de color rojo obtenido se usó tal cual en la etapa siguiente.

5



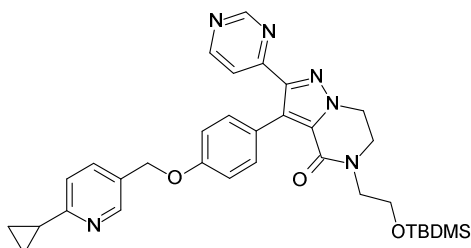
f- **Síntesis de Co. 168:**

A una sol. de **335** (4.2 g, 8.7 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (14 g, 43 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. Se filtró la mezcla. El sólido de color blanco se recogió, se lavó con Et₂O y se secó para dar 2.6 g de sólido de color blanco (68%). 300 mg de 2.6 g se recogieron en DCM y se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco que se trituró en Et₂O. El sólido de color blanco se filtró y se secó para dar 250 mg de **Co. 168**, sólido de color blanco. p.f.: 254°C (dsc).

10

15 **Ejemplo A168: Preparación de Co. 169**

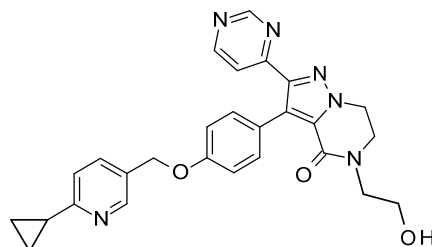
a- **Síntesis de Int. 336:**



20

Se añadió NaH al 60% (55 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de Co. 168 (0.40 g, 0.91 mmol) en DMF seco (5.4 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.23 ml, 0.1 mmol) y la m.r. se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.47 g de Int. **336** (mezcla de Int. 336 (30%) y Co. 169 (70%)). Esta mezcla en bruto se usó tal cual en la etapa de desprotección.

25



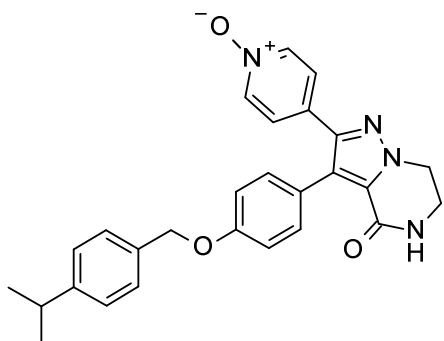
b- **Síntesis de Co. 169:**

Se añadió TBAF (0.95 ml, 0.95 mmol) gota a gota a una sol. de mezcla de **336** (0.47 g) en THF (7.7 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm, 25g GraceResolve™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 340 mg de aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Amino 6μm 150x21.2mm, fase móvil: 80% de CO₂, 20% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 206 mg de sólido de color blanco. El sólido se trituró en Et₂O, se filtró, se lavó y se secó para dar 0.19 g de **Co. 169**, sólido de color blanco (50%). p.f.: 143°C (dsc).

30

35

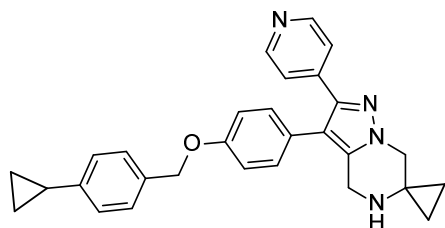
Ejemplo A169: Preparación de Co. 170



5 A una sol. de **Co. 1** (133 mg, 0.303 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico en porciones (157 mg, 0.91 mmol). La m.r. se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una sol. al 10% de Na₂CO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (225 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH regular 50 μm, 24g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 88 mg de **Co. 170**, sólido de color blanco (64%).

10

Ejemplo A170: Preparación de Co. 171

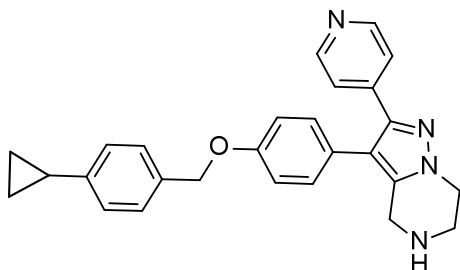


15 Se añadió LAH (98.5 mg, 2.59 mmol) a una sol. de **Co. 5** (200 mg, 0.432 mmol) en dimetiléter de etilenglicol seco (8 ml). La m.r. se calentó a 60°C durante 8h y se inactivó con agua (100 μl, adición muy lenta) y una sol. 3N de NaOH (100 μl). Se añadió Et₂O y la mezcla en bruto se filtró sobre una frita de vidrio. El precipitado se lavó con Et₂O y el filtrado se evaporó al vacío para dar 330 mg, residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, acetona 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 118 mg de **Co. 171**, sólido de color blanco (49%). p.f. : 152°C (DSC).

20

Ejemplo A171: Preparación de Co. 172

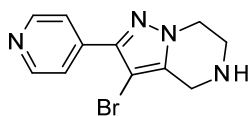
25 Primer método



30 Una sol. de **Co. 4** (150 mg, 0.344 mmol) en THF seco (15 ml) se trató con LAH (52 mg, 1.37 mmol). La m.r. se agitó a temperatura ambiente durante 18h, después se inactivó con la adición de agua (75 μl, adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (75 μl) y agua (250 μl). La mezcla en bruto se filtró sobre frita de vidrio y el filtrado se recogió en EtOAc, se secó, se filtró y se evaporó al vacío para dar 130mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 82 mg de **Co. 172**, sólido de color blanco (56%). p.f.: 215°C (DSC).

35

□ Segundo método

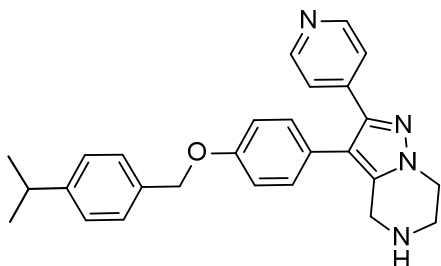
a- Síntesis de Int. 337:

5

Una sol. de 2-piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- α]pirazina (3.98 g, 19.9mmol) en HOAc (80 ml) se trató con N-bromosuccinimida (3.89 g, 21.9 mmol) y se agitó a t.a. durante **2h**. La mezcla en bruto se recogió en una sol. de K₂CO₃ al 10% y se diluyó en DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se coevaporó con tolueno (2 veces) para dar 8.11g, aceite de color amarillo. Este aceite se disolvió en DCM el precipitado que se formó se filtró para dar 760 mg de Int. **337**, sólido de color amarillo (14%). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 3.30 g de Int. **337**, sólido de color amarillo (59%). (Rendimiento global: 73%).

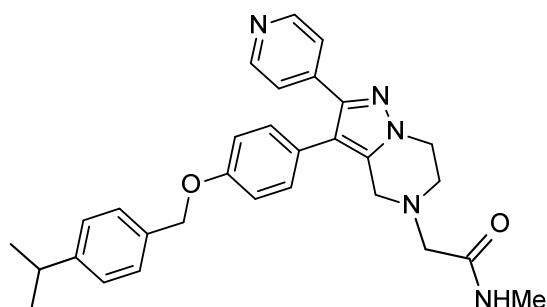
15 b- Síntesis de Co. 172:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **337** (379 mg, 1.36 mmol), **32** (951 mg, 2.72 mmol), K₃PO₄ (1.15 g, 5.43 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y H₂O (2.4ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (111 mg, 0.136 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 20 h a 80°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (dos veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.30 g, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 350 mg, sólido de color blanco que se trituró en Et₂O. Se retiró el sobrenadante y el sólido se secó al vacío para dar 320 mg. El producto se purificó mediante LC prep. (en SiOH esférica 10 μ m 60g PharmPrep Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 98%, MeOH 2% a DCM 95 %, MeOH 5 %). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 210 mg de **Co. 172**, sólido de color blanco (37 %). p.f.: 209°C (DSC).

30 Ejemplo A172: Preparación de Co. 173

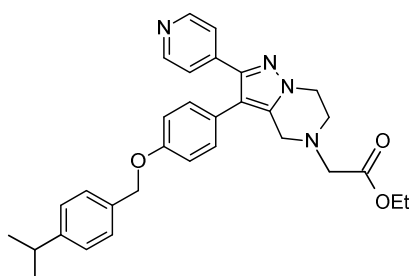
A una sol. de **Co. 1** (330 mg, 0.753 mmol) en THF seco (17 ml) se le añadió LAH (114 mg, 3.01 mmol) y se agitó la m.r. durante 20h a t.a., después se inactivó mediante la adición de agua (214 μ l, adición muy lenta), a una sol. 3N de NaOH (214 μ l) y agua (642 μ l). La mezcla en bruto se filtró sobre una frita de vidrio, la torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para dar 300 mg de un sólido de color blanco que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 185 mg de **Co. 173**, sólido de color blanco (58%). p.f.: 194°C (DSC).

40 Ejemplo A173: Preparación de Co. 174



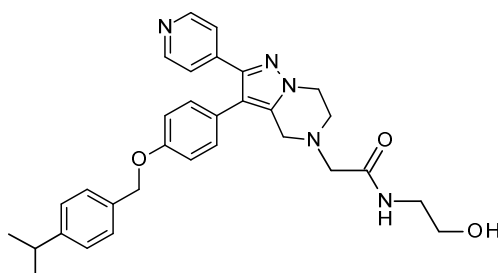
Se añadió 2-bromo-N-metilacetamida (0.252 g, 1.66 mmol) a una sol. de **Co. 173** (0.4 g, 0.923 mmol) y K_2CO_3 (0.255 g, 1.85 mmol) en DMF (6 ml) a t.a.. La m.r. se agitó a t.a. durante 16h, y después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar 574 mg. El residuo se combinó con otro lote (0.2g de Co. 173 en las mismas condiciones) y se purificó mediante LC prep. sobre (irregular 15-40 μ m 30g Merck, fase móvil: NH_4OH al 0.5%, DCM al 96% y MeOH al 4%). Se recogieron las fracciones puras y se retiró el disolvente al vacío para dar 340 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 279 mg de **Co. 174** (40%). p.f.: 185°C (dsc).

Ejemplo A174: Preparación de Co. 175



a- Síntesis de Int. 338:

Se añadió etilbromoacetato (276 μ l, 2.49 mmol) a una sol. de **Co. 173** (600 mg, 1.39 mmol) y K_2CO_3 (383 mg, 2.77 mmol) en DMF (9 ml) a t.a. La m.r. se agitó entonces a 55°C durante 2h, después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar 850 mg de Int. **338**, aceite de color rojo (en bruto), que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

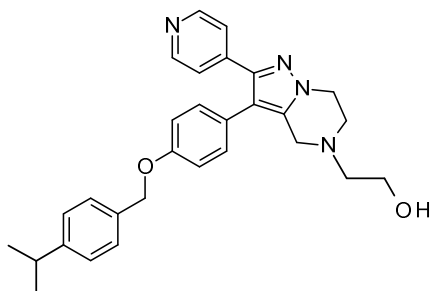


b- Síntesis de Co. 175:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **338** (850 mg, 1.67 mmol), etanolamina (5.0 ml, 83.2 mmol), hidrato de cloruro de magnesio (475 mg, 4.99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a 180°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 1h [tiempo de retención fijo]. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (500 mg, aceite de color pardo) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 280 mg, aceite de color amarillo, que se diluyó en una cantidad mínima de MeOH y se trituró en Et_2O . El sobrenadante se retiró y el sólido formado se secó al vacío para dar 250 mg de **Co. 175**, sólido de color blanco. p.f.: 189 °C (DSC).

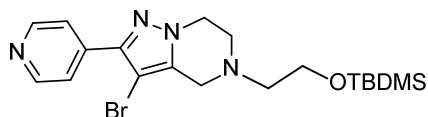
Ejemplo A175: Preparación de Co. 176

□ Primer método



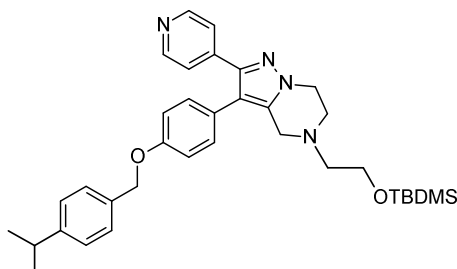
5 Se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.133 ml, 0.612 mmol) a una sol. agitada de **Co. 173** (200 mg, 0.471 mmol) y Et₃N (0.131 ml, 0.942 mmol) en DMF (2.5 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 60 °C durante 43h. Después, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano adicional (31 µl, 0.141 mmol) a t.a., y la m.r. se agitó a 60 °C durante 16h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 250 mg, aceite. Después, se disolvió el aceite en THF (3ml), y se añadió TBAF (0.942 ml, 0.942 mmol) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 4h. El material en bruto se diluyó en una 10 mezcla de MeOH/DCM 8/92, y se añadió agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (348 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 88%, MeOH 12%). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo (307 mg) se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM 2/98, y se añadió agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 108 mg, sólido de color pardo pálido. El sólido se disolvió en EtOAc, y se añadió 15 agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite. El aceite se trituró con una sol. de pentano/MeOH 70/30, y se retiraron los disolventes al vacío para dar 105 mg de **Co. 176**, sólido de color pardo pálido (48%).

20 **Segundo método**



a- **Síntesis de Int. 339:**

25 Se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (1.2 ml, 5.73 mmol) a una sol. agitada de **337** (1.00 g, 3.58 mmol) y Et₃N (1 ml, 7.17 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 60°C durante 18h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.00 g, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.00 g, aceite incoloro. Este aceite se disolvió en agua y se extrajo con 30 EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 690 mg de Int. **339**, aceite incoloro (44%).



b- **Síntesis de Int. 340:**

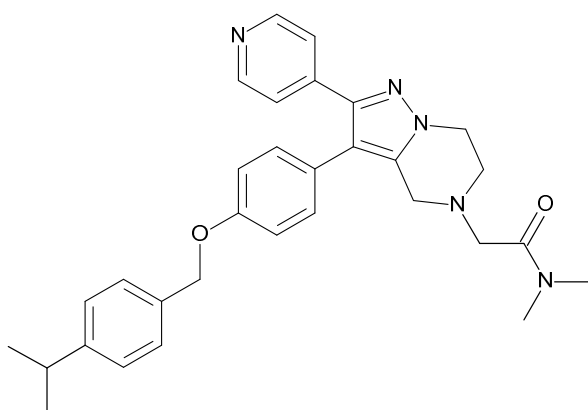
35 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **339** (400 mg, 0.914 mmol), **5** (644 mg, 1.83mmol), K₃PO₄ (777 mg, 3.66 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H₂O (1.4 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (75 mg, 91.4 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (2 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.50 g, aceite de color pardo. El residuo se 40 purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM

95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 570 mg de Int. **340**, aceite de color naranja (cuant.). Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.

c- **Síntesis de Co. 176:**

5 Una sol. de **340** (570 mg, 0.978 mmol) en THF (10 ml) se trató con TBAF (1.20 ml, 1.17 mmol) y se agitó a 0°C durante 4h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 600 mg, aceite de color pardo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%,
10 MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 275 mg, aceite de color amarillo. Este aceite se trituró en Et₂O y el precipitado se secó al vacío para dar 275 mg, sólido de color blanco. El sólido de color blanco se diluyó en DCM y Et₂O y la sol. se dejó evaporar durante 4h, el sólido de color blanco se secó al vacío para dar 275 mg de **Co. 176**, sólido de color naranja. p.f.: 150°C (DSC).

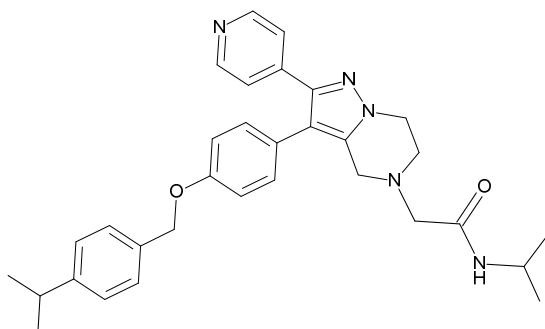
15 **Ejemplo A176: Preparación de Co. 177**



20 Se añadió 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (268 mg, 1.62 mmol) a una sol. de **Co. 173** (500 mg, 1.15 mmol) y K₂CO₃ (319 mg, 2.31 mmol) en DMF (7.5 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 55°C durante 2h. Después, se añadieron agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 170 mg, sólido de color amarillo. Este sólido se combinó con otro lote (0.4g de Co.
25 173 como reactivo inicial en las mismas condiciones), se disolvió en EtOH y se evaporó al vacío para dar una espuma de color amarillo que se disolvió en iPrOH (200 μl) para obtener un aceite espeso. El aceite espeso se trituró mientras que se añadió lentamente Et₂O. El sólido formado se filtró sobre una frita de vidrio, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 190 mg de **Co. 177**, sólido de color amarillo pálido (rendimiento global: 15%). p.f.: 95°C (DSC).

30

Ejemplo A177: Preparación de Co. 178

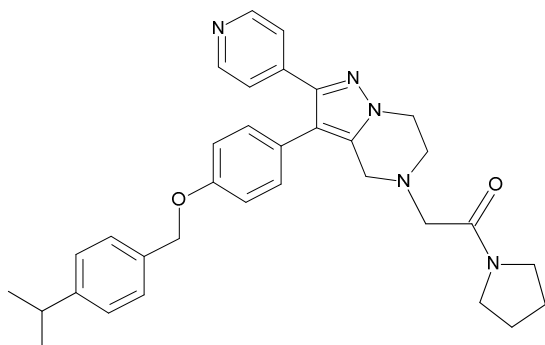


35 Se añadió 2-bromo-N-isopropilacetamida (150 mg, 0.831 mmol) a una sol. de **Co. 173** (300 mg, 0.693 mmol) y K₂CO₃ (191 mg, 1.39 mmol) en DMF (5 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 55°C durante 2h y se vertió en una mezcla de agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (3x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color naranja. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40g Grace

Resolv, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 180 mg de sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH (1ml) y se dejó evaporar lentamente el MeOH durante toda la noche. El sólido se trituro y se secó al vacío para dar 180 mg de **Co. 178**, sólido de color blanco (50%). p.f.: 188°C (DSC).

5

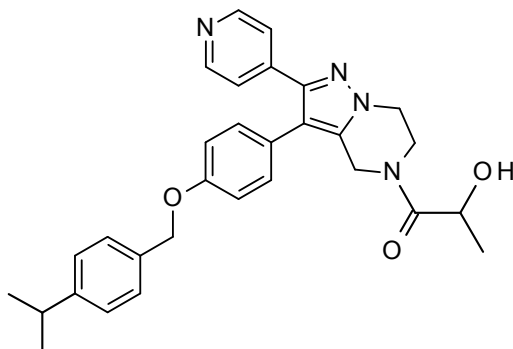
Ejemplo A178: Preparación de Co. 179



10 Se añadió una sol. de 2-bromo-1-(1-pirrolidinil)-etanona (137 mg, 0.715 mmol) en DMF (0.5 ml) a una sol. de **Co. 173** (172 mg, 0.397 mmol) y K_2CO_3 (110 mg, 0.794 mmol) en DMF (2.5 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 17h, y se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (204 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar un sólido pegajoso. El sólido se trituro con pentano, se filtró y se secó para dar 71 mg de **Co. 179**, sólido de color amarillo pálido (33%).

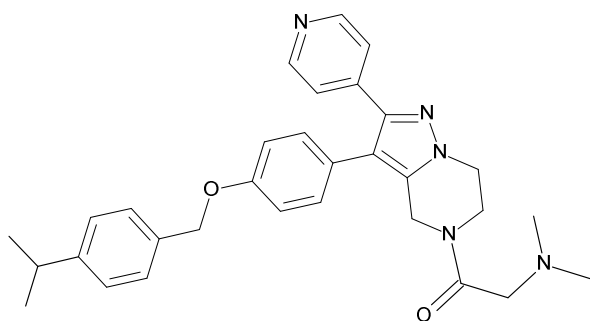
15

Ejemplo A179: Preparación de Co. 180

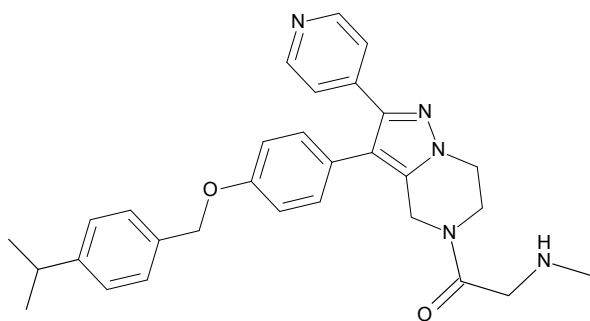


20 Se añadió ácido láctico al 85% (61 μ l, 0.693 mmol) a una sol. agitada de HATU (298 mg, 0.785 mmol) y DIPEA (143 μ l, 0.831 mmol) en DCM (3.5 ml) a t.a. en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 65 min. Después, se añadió **Co. 173** (200 mg, 0.462 mmol), y la mezcla en bruto se agitó durante 17h. Se efectuaron más adiciones de ácido láctico al 85% (40 μ l, 0.462 mmol), HATU (211 mg, 0.555 mmol) y DIPEA (119 μ l, 0.693 mmol) a t.a. en atmósfera de N_2 , y se agitó la mezcla a t.a. durante 16h. Después, se añadieron agua y una mezcla de MeOH/DCM (4/96). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 256 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 91%, MeOH 9%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 171 mg, sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 91%, MeOH 9%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 128 mg, sólido de color blanco. Este residuo se purificó mediante SFC aquiral (dietilaminopropilo 5 μ m 150x21.2mm, fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de MeOH). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar aceite incoloro. El aceite se trituro con pentano, y se evaporó el disolvente al vacío para dar 90 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante fase reversa (X-Bridge-C18 5 μ m 30*150mm, fase móvil: Gradiente de 70% (sol. ac. al 0.5% de NH_4HCO_3), 30% ACN a 100% ACN). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se retiró al vacío para dar aceite incoloro. El aceite se disolvió en DCM y se evaporó el disolvente al vacío. El sólido pegajoso restante se trituro con pentano, y se evaporó el disolvente al vacío para dar 50 mg de **Co. 180**, sólido de color blanco (22%).

35

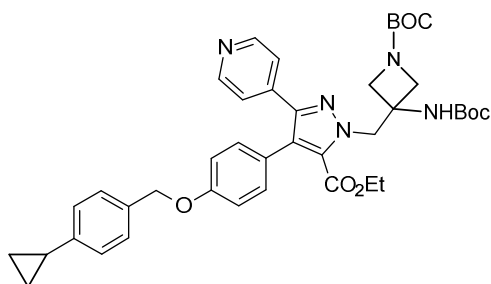
Ejemplo A180: Preparación de Co. 181

5 Se añadió DIPEA (0.203 ml, 1.18 mmol) a una sol. agitada de **Co. 173** (100 mg, 0.236 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. Después, se añadió clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)-acetilo (88 mg, 0.471 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂, y se agitó la mezcla a t.a. durante 16h. El material en bruto se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm; 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 88%, MeOH 12%). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 83 mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante fase reversa (X-Bridge-C18 5µm 30*150mm; gradiente de fase móvil: de 50% (sol. ac. al 0.5% de NH₄HCO₃), 50% MeOH a 100% MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 55 mg, aceite de color pálido. El aceite se diluyó con Et₂O y después se concentró al vacío para dar 53 mg de **Co. 181**, sólido céreo (44%).

Ejemplo A181: Preparación de Co. 182

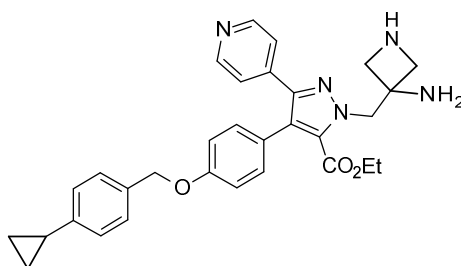
20 Se añadió N-Boc-sarcosine (152mg, 0.801 mmol) a una sol. de CDI (130 mg, 0.801 mmol) en THF seco (1 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 90min a t.a., y después se añadió durante 25min a una sol. de **Co. 173** (200 mg, 0.400 mmol) en THF (1.5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó durante 16h a t.a., y se añadió una sol. de N-Boc-sarcosina adicional (152 mg, 0.801 mmol) y CDI (130 mg, 0.801 mmol) en THF seco (1 ml) lentamente a t.a. La m.r. se agitó durante 2h a t.a. Se añadió TFA (1 ml, 26.1 mmol) a t.a., y se agitó la m.r. durante 22h. Después, se añadió TFA adicional (1 ml, 26.1 mmol), y se agitó la m.r. durante 18h. Después, se calentó la m.r. a 80°C, y se agitó durante 160 min a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 9%, NH₃ ac. al 1%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 158 mg de **Co. 182**, sólido de color blanco (80%).

Ejemplo A182: Preparación de Co. 183



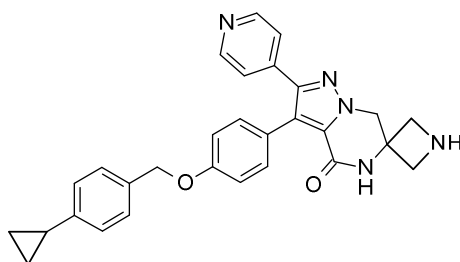
a- **Síntesis de Int. 341:**

5 A una suspensión de **36** (396 mg, 0.902 mmol), 1-Boc-3-(Boc-amino)azetidín-3-metanol (300 mg, 0.992 mmol) y difenilfinoestireno (601 mg, 1.80 mmol) en THF seco (8 ml) se le añadió DBAD (415 mg, 1.80 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18h. Se añadió THF (4 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 18h, después se calentó a 50°C durante 20h y se sometió a reflujo durante 68h. La mezcla en bruto después se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 1.26 g, aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 596 mg de Int. **341**, espuma de color blanquecino (91%).



b- **Síntesis de Int. 342:** sal de HCl de

15 A una sol. de **341** (596 mg, 0.823 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (1.65 ml, 6.59 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18h y se añadió HCl 4N en dioxano (0.823 ml, 3.29 mmol). La mezcla se agitó durante 4h después se vertió en Et₂O. El precipitado se filtró a través de una frita de vidrio para dar 470 mg de Int. **342**, sólido de color blanquecino (sal de HCl, rendimiento cuant.).

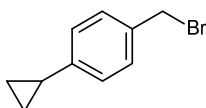


c- **Síntesis de Co. 183:**

20 A una sol. de **342** (470 mg, 0.839 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1.37 g, 4.20 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 18h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadieron agua y DCM. Se separaron las capas y la capa ac. se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se eliminaron por filtración y se evaporaron al vacío para dar 334 mg de sólido de color blanco. 120 mg de este sólido se purificaron mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μ m, 24g Grace, fase móvil: DCM/MeOH/NH₃(ac.) 90/10/0.5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 108 mg de **Co. 183**, sólido de color blanco. p.f.: 173°C (DSC).

Ejemplo A183: Preparación de Co. 184a y Co. 184

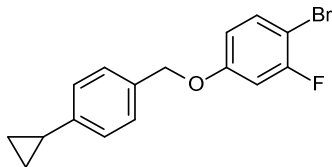
30



a- **Síntesis de Int. 343:**

A una sol. de **31** (1ml, 6.63mmol) en Et₂O seco (20ml) a 0°C se le añadió PBr₃ gota a gota (620µl, 6.63mmol). Se retiró el baño de hielo y la m.r. se agitó durante 2h. Después, se añadió agua cuidadosamente a la mezcla y se separaron las capas. La orgánica se lavó con una sol. sat. de NaCl, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar 1.38g de Int. **343**, líquido incoloro (99%).

5

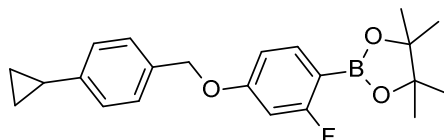


b- Síntesis de Int. 344:

En atmósfera de N₂, una sol. de 4-bromo-3-fluorofenol (1.14 g, 5.94 mmol) en DMF (6 ml) se trató con K₂CO₃ (903 mg, 6.54 mmol) y **343** (1.38 g, 6.54 mmol) y se agitó la m.r. durante 18h a t.a. Se añadió una cantidad extra de 1-(bromometil)-4-ciclopropil-benceno (0.125 g, 0.594 mmol) y se agitó la m.r. durante 4h, y entonces se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (MgSO₄), se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 2.40 g de un aceite incoloro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 30g Merck, fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.20 g de Int. **344**, sólido de color blanco (63%, pureza del 90%).

10

15

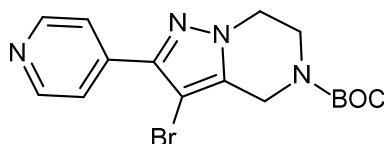


c- Síntesis de Int. 345:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **344** (1.20 g, 3.74 mmol), BisPin (1.10 g, 11.2 mmol), KOAc (1.14 g, 4.48 mmol) en DME (11 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (306 mg, 0.374 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó durante 17h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera salmuera (3 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.00 g, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50g, MERCK, fase móvil: heptano/EtOAc, gradiente de 100/0 a 90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.03 g de Int. **345**, aceite incoloro (75%).

20

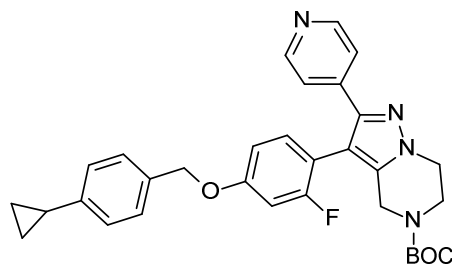
25



d- Síntesis de Int. 346:

Se añadió Et₃N (180 µl, 1.29 mmol) a una mezcla de **337** (300 mg, 1.08 mmol) y Boc₂O (281 mg, 1.29 mmol) en DCM (5 ml). La m.r. se agitó entonces durante 3 h a t.a. La sol. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con K₂CO₃ al 10% (2 veces). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 400 mg de Int. **346**, aceite de color naranja (98%).

30



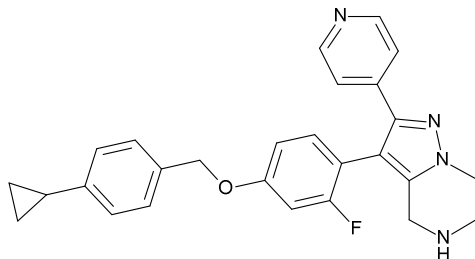
e- Síntesis de Co. 184a

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **346** (330 mg, 870 µmol), **345** (641 mg, 1.74 mmol), K₃PO₄ (739 mg, 3.48 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y H₂O (1.7 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (71 mg, 87.0 µmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (2 veces). Se secó la

35

fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 900 mg, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 370 mg de **Co. 184a**, aceite de color amarillo (79%).

5



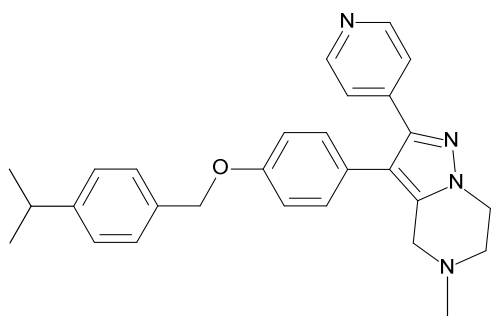
f- Síntesis de Co. 184:

Una sol. de **Co. 184a** (370 mg, 684 µmol) en MeOH (10 ml) y HCl 3N (5 ml) se agitó a 45°C durante 1h30. La sol. se inactivó entonces con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 250 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 127 mg de **Co. 184**, sólido de color rosa (42%). p.f.: 195°C y 339°C, polimorfo (DSC).

10

Ejemplo A184: Preparación de Co. 185

15

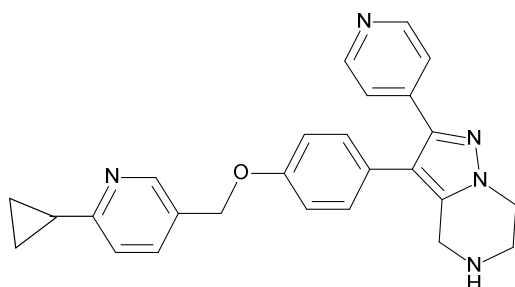


Una sol. de **Co. 48** (120 mg, 0.265 mmol) en THF seco (6 ml) se trató con LAH (40 mg, 1.06 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h, después, se inactivó con la adición de agua (75µl, adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (75 µl) y agua (190 µl). La mezcla en bruto se filtró sobre frita de vidrio, la torta se lavó con EtOAc y el filtrado se secó, se filtró y se evaporó al vacío para dar 160 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 71 mg, aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 71 mg de **Co. 185**, sólido de color blanco (61%). p.f.: 120 °C (DSC).

20

25

Ejemplo A185: Preparación de Co. 186



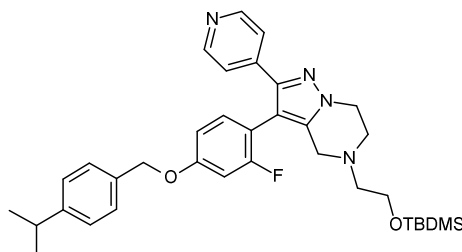
Una sol. de **Co. 3** (112 mg, 256 µmol) en THF seco (2 ml) se trató con LAH (58 mg, 1.54 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h, después, se inactivó sucesivamente con la adición de agua (60 µl, adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (60 µl) y agua (180 µl). La mezcla en bruto se filtró sobre frita de vidrio. La torta se lavó con EtOAc, y el filtrado se evaporó al vacío para dar 80 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 30g

30

Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 75 mg de **Co. 186**, sólido de color blanco (69%). p.f.: 195 °C (DSC).

Ejemplo A186: Preparación de Co. 187

5

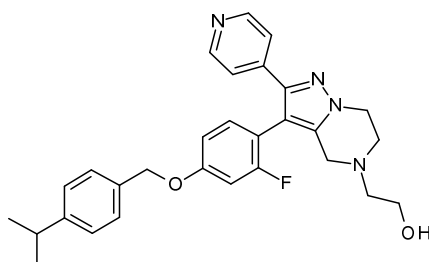


a- Síntesis de Int. 348:

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **339** (240 mg, 549 μ mol), **42** (406 mg, 1.10 mmol), K_3PO_4 (466 mg, 2.20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1.2 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (45 mg, 54.9 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . Entonces se cerró herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (2 veces). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 500 mg, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 320 mg de Int. **348**, aceite de color naranja. La mezcla se usó tal cual para la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

15



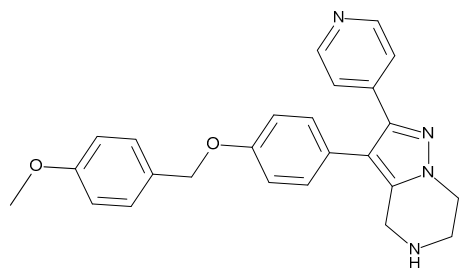
b- Síntesis de Co. 187:

Una sol. de **348** (320 mg, 0.533 mmol) en THF (5 ml) se trató con TBAF (640 μ l, 0.639 mmol) y se agitó a 0°C durante 2h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 350 mg, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 98%, MeOH 2%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 123 mg, aceite de color amarillo. Este aceite se diluyó en pentano y se evaporó al vacío para dar 123 mg de **Co. 187**, sólido de color blanco (46%).

20

25

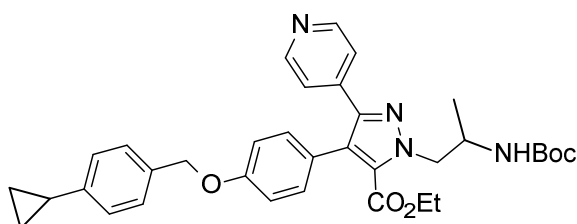
Ejemplo A187: Preparación de Co. 188



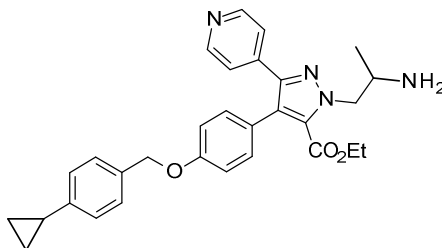
Una sol. de **Co. 112** (195 mg, 0.457 mmol) en THF seco (12 ml) se trató con LAH (69 mg, 1.83 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h, después se inactivó con la adición de agua (100 μ l, adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (100 μ l) y agua (300 μ l). La mezcla en bruto se filtró sobre frita de vidrio y el filtrado se recogió en EtOAc y se evaporó al vacío para dar 200mg, sólido de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 130 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituró en Et_2O y se evaporó al vacío para dar 115 mg de **Co. 188**, sólido de color blanco (61%). p.f.: 192°C y 342°C (DSC - compuesto polimorfo).

30

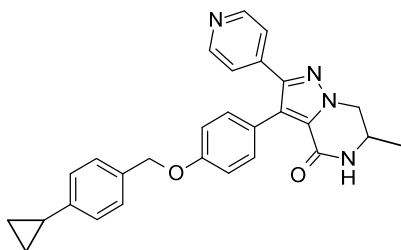
35

Ejemplo A188: Preparación de Co. 189**a- Síntesis de Int. 349:**

5 A una mezcla de **36** (700 mg, 1.59 mmol), N-Boc-2-amino-1-propanol (558 mg, 3.19 mmol) y difenilfosfinopoliestireno (1.06 g, 3.19 mmol) en THF seco (13 ml) se le añadió DBAD (734 mg, 3.19 mmol). La mezcla se agitó durante 2h a t.a. después se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 2.00 g, aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μ m, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 98%, MeOH 2%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 1.20 g, aceite de color amarillo pálido. El residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μ m, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 60%, EtOAc 40%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 753 mg de Int. **349**, espuma de color blanco (79%).

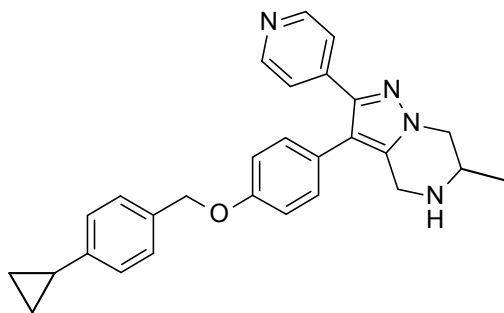
**b- Síntesis de Int. 350: sal de HCl de**

15 A una sol. de **349** (753 mg, 1.26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (2.50 ml, 10.1 mmol). La sol. se agitó a t.a. durante 18h, después se vertió con Et₂O. El sobrenadante se retiró y el sólido restante se secó al vacío. El residuo se trituró 3x in Et₂O para dar 686 mg de Int. **350**, sólido de color amarillo pálido (sal de HCl, rendimiento cuant.).

**c- Síntesis de Co. 189:**

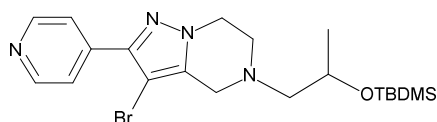
25 A una sol. de **350** (686 mg, 1.29 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (2.10 g, 6.43 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 6h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadieron agua (25 ml) y DCM (25 ml) al residuo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 507 mg, sólido de color blanco. El residuo se trituró en Et₂O y el sólido se filtró sobre una frita de vidrio para dar 503 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituró en una mezcla de DCM/EtOAc 90/10 y se filtró sobre una frita de vidrio y se secó para dar 315 mg de **Co. 189**, sólido de color blanco (54%). p.f.: 249°C (DSC).

Ejemplo A189: Preparación de Co. 190



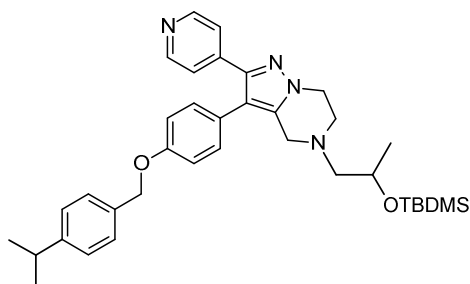
Se añadió LAH (88.5 mg, 2.33 mmol) a una sol. de **Co. 189** (175 mg, 0.388 mmol) en THF seco (30 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h y entonces se añadió LAH (44.2 mg, 1.17 mmol). La m.r. se agitó durante 18h adicionales y se inactivó mediante la adición de agua (145 μ l, adición muy lenta) y una sol. 3N de NaOH (145 μ l). Se añadió Et₂O y la mezcla en bruto se filtró sobre una frita de vidrio. El precipitado se lavó con Et₂O y el filtrado se evaporó al vacío para dar 280 mg, residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, acetona 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 137 mg de **Co. 190**, sólido de color blanco (69%). p.f.: 166°C y 177°C (polimorfo, DSC).

Ejemplo A190: Preparación de Co. 191 y Co. 192



a- Síntesis de Int. 351:

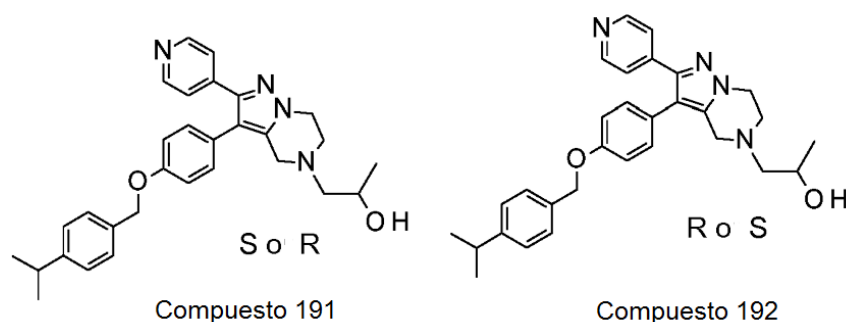
Se añadió (2-bromo-1-metiletoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (2.59 g, 7.17 mmol) a una sol. agitada de **337** (1.00 g, 3.58 mmol) y Et₃N (1 ml, 7.17 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 60 °C durante 7 días. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 350 mg de un aceite de color pardo. Se añadió una cantidad extra de (2-bromo-1-metiletoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (2.59 g, 7.17 mmol) y Et₃N (1 ml, 7.17 mmol) en DMF (20 ml) a la mezcla. La m.r. se agitó entonces a 60 °C durante 1 semana. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 4.47 g, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 640 mg, aceite incoloro. Este aceite se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 530 mg de Int. **351**, aceite incoloro (33%).



b- Síntesis de Int. 352:

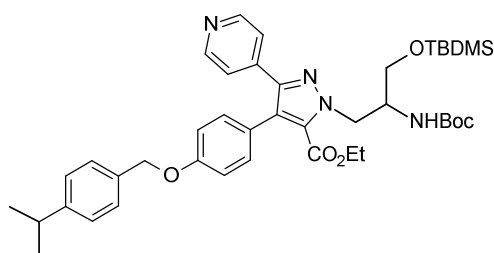
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **351** (530 mg, 1.17mmol), **5** (827 mg, 2.35 mmol), K₃PO₄ (997 mg, 4.70 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1.8 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (96 mg, 117 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. Entonces se cerró herméticamente el tubo y se agitó la m.r. durante 17 h a 80°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (1x) y salmuera (2x). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.20 g, aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 570 mg de Int. **352**, aceite de color naranja (82%).

c- Síntesis de Co. 191 y Co. 192



5 Una sol. de **352** (576 mg, 0.965 mmol) en THF (9 ml) se trató con TBAF (1.2 ml, 1.16 mmol) y se agitó a 0°C durante 1h, después se agitó a t.a. durante 18h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 400 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 30g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 305 mg, sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5μm 250x20mm, fase móvil: 70% CO₂, 30% mezcla de EtOH/iPrOH 50/50 v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 117 mg de **Co. 191** en forma de un sólido de color blanco (25%, p.f.: 148°C (DSC)) y 116 mg de **Co. 192** en forma de un sólido de color blanco (25%, p.f.: 151°C (DSC)). Co. 191: [α]_D: -6.44 ° (589 nm, c 0.3105% p/v, DMF, 20 °C). Co. 192: [α]_D: +6.85 ° (589 nm, c 0.292% p/v, DMF, 20 °C).

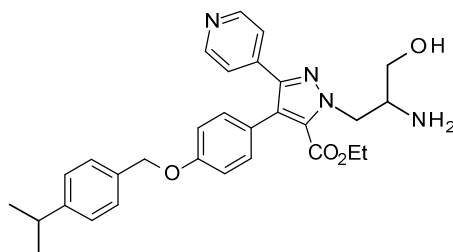
15 Ejemplo A191: Preparación de Co. 193



a- Síntesis de Int. 353:

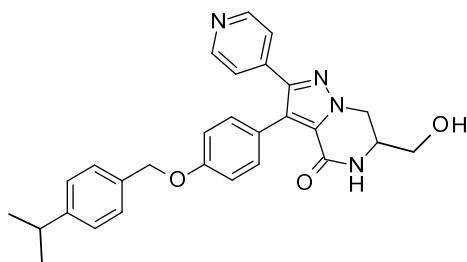
20 Se añadió DBAD (1.1 g, 5.0 mmol) en porciones a una sol. de **11** (2.0 g, 4.5 mmol), N-(terc-butoxicarbonil)-O-(terc-butildimetilsilil)serinol (1.5 g, 5.0 mmol), difenilfosfino-poliestireno (1.6 g, 5.0 mmol) en THF (53 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con EtOAc y se concentró para dar 4.7 g. El residuo en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 35-40 μm 120g GraceResolv™, fase móvil: heptano/EtOAc de 80/20 a 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.41 g de Int. **353** en forma de un aceite incoloro (73%).

25



b- Síntesis de Int. 354:

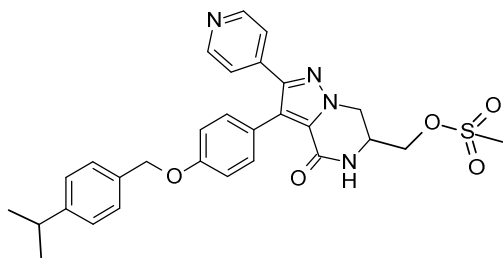
30 **353** (277 mg, 0.38 mmol) y HCl 3N (0.63 ml, 1.9 mmol) en ACN (6.7 ml) se agitó a 80°C durante 2h. La mezcla se concentró, se añadió NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se agitó la mezcla a t.a. durante 15min. Posteriormente, se extrajo la mezcla con DCM, se secó, se filtró y se evaporó para dar 197 mg de Int. **354** (100%).



c- **Síntesis de Co. 193:**

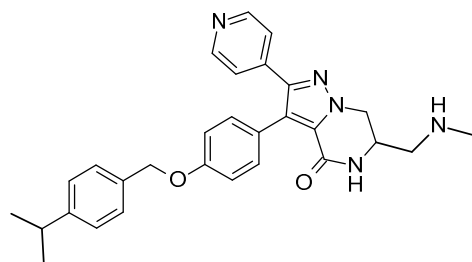
A una sol. de **354** (197 mg, 0.38 mmol) en MeOH (11 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0.62 g, 1.9 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante toda la noche. La mezcla se concentró y recogió en DCM y se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 µm, 12g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 146 mg, sólido de color blanco. El sólido se lavó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 136 mg de **Co. 193**, sólido de color blanco (76%). p.f.: 254°C (dsc).

10 **Ejemplo A192: Preparación de Co. 194**



a- **Síntesis de Int. 355:**

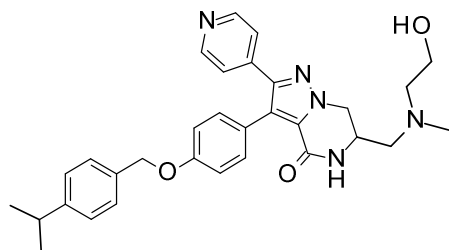
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (64 µl, 0.83 mmol) gota a gota a una sol. de Co. 193 (260 mg, 0.56 mmol) y Et₃N (232 µl, 1.7 mmol) en DCM seco (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó a t.a. durante 1h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se concentró para dar 300mg de Int. **355**, aceite incoloro (99%).



b- **Síntesis de Co. 194:**

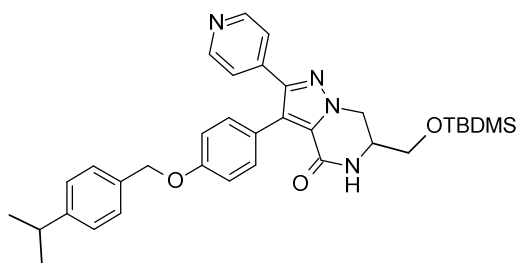
En un vial para microondas, una sol. de **355** (240 mg, 0.44 mmol) en metilamina en THF 2 M (4.4 ml, 8.8 mmol) se agitó a 80°C durante 3 días. La mezcla se concentró para dar 440 mg, aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. LC (fase estacionaria: irregular 15-40µm 30g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.5%, DCM al 96% y MeOH al 4%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 46 mg que se trituró en Et₂O y el sólido de color blanco formado se filtró y se secó para dar 23 mg de **Co. 194**, polvo de color blanco (11%). p.f.: 230°C (dsc).

Ejemplo A193: Preparación de Co. 195



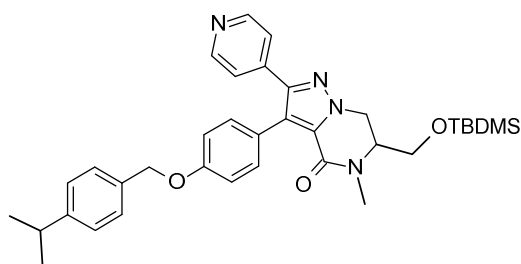
5 En un vial para microondas, una sol. de **355** (300 mg, 0.55 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0.88 ml, 11 mmol) en THF (4.5 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla se concentró para dar 1.3 g de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 15-40µm 300g Merck, fase móvil: NH₄OH al 0.5%, DCM al 96% y MeOH al 4%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 105 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 82 mg de **Co. 195** (28%). p.f.: 193°C (dsc).

10 Ejemplo A194: Preparación de Co. 196



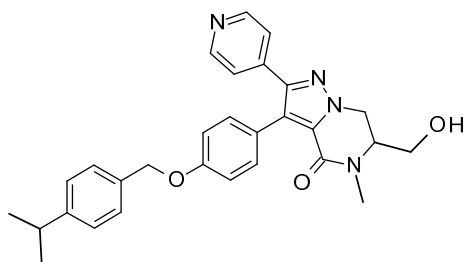
a- Síntesis de Int. 356:

15 En atmósfera de N₂, se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0.12 g, 0.79 mmol) a una sol. de Co. 193 (0.25 g, 0.53 mmol) e imidazol (0.11 g, 1.6 mmol) en DCM seco (5.1 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 4h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 320 mg de Int. **356** en bruto, espuma de color blanco (cuant.). El Int. 356 en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente.



20 b- Síntesis de Int. 357:

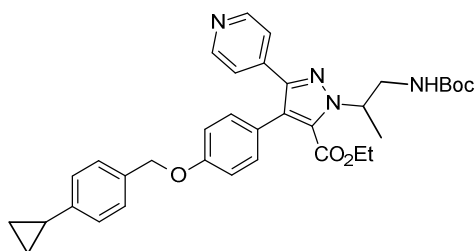
25 Se añadió NaH al 60% (33 mg, 0.82 mmol) lentamente a una suspensión de **356** (0.32 g, 0.55 mmol, 80%) en THF seco (3.1 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después, se añadió MeI (51 µl, 0.82 mmol) y se agitó durante 3 días a t.a. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM (3x), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad y dio 0.33 g de Int. **357**, aceite de color amarillo pálido (cuant.). El residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.



c- **Síntesis de Co. 196:**

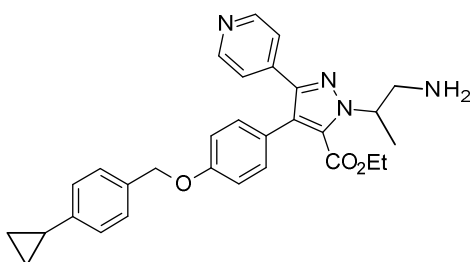
Se añadió gota a gota TBAF (2.2 ml, 2.2 mmol) a una sol. de **357** (1.1 g, 1.8 mmol) en THF (18 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μ m, 40g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH, de 98/2/0.1 a 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar 380 mg de aceite incoloro. Este aceite se purificó de nuevo mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice Sunfire 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de NH₄OH/DCM/MeOH 0.2/98/2 a NH₄OH/DCM/MeOH 1/90/10). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 230 mg de sólido de color blanco que se trituró en DIPE. El sólido de color blanco se filtró y se secó para dar 175 mg de **Co. 196** (20%).

Ejemplo A195: Preparación de Co. 197a y Co. 197



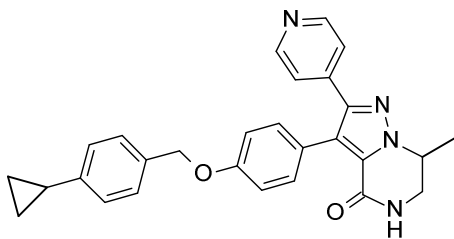
a- **Síntesis de Int. 358:**

A una mezcla de **36** (350 mg, 0.796 mmol), 1-(Boc-amino)-2-propanol (279 mg, 1.59 mmol) y difenilfosfinoestireno (531 mg, 1.59 mmol) en THF seco (6.50 ml) se le añadió DBAD (367 mg, 1.59 mmol). La mezcla se agitó durante 2h a t.a., después, se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar 1.00 g, aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular, 15-40 μ m, 50g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 99%, MeOH 1%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 290 mg de Int. **358**, aceite incoloro (61%).



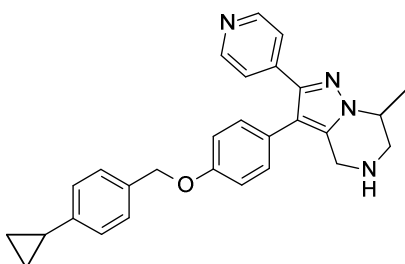
b- **Síntesis de Int. 359:**

A una sol. de **358** (290 mg, 0.486 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (0.970 ml, 3.89 mmol). La sol. se agitó a t.a. durante 18h. Después se añadió Et₂O. El sobrenadante se retiró y el sólido restante se secó al vacío. El residuo se trituró 3x en Et₂O, se filtró y se secó para dar 248 mg de Int. **359**, sólido de color amarillo pálido (96%).



c- **Síntesis de Co. 197a:**

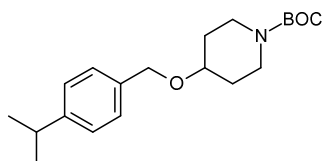
5 A una sol. de **359** (248 mg, 0.465 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (758 mg, 2.33 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 6h. Se retiró el disolvente al vacío y se añadieron agua y DCM al residuo. Se separaron las capas y la capa ac. se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 190 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituroó en Et₂O y el sólido se filtró sobre una frita de vidrio para dar 140 mg de **Co. 197a**, sólido de color blanco (67%).



d- **Síntesis de Co. 197:**

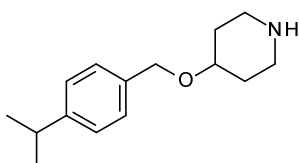
10 Se añadió LAH (55.6 mg, 1.47 mmol) a una sol. de **Co. 197a** (110 mg, 0.244 mmol) en THF seco (11 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 18h y se inactivó con agua (60 µl, adición muy lenta) y una sol. 3N de NaOH (60 µl). Se añadió Et₂O y la mezcla en bruto se filtró sobre una frita de vidrio. El precipitado se lavó con Et₂O y el filtrado se evaporó al vacío para dar 127 mg, residuo de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 117 mg. El residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 10g Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 50%, acetona 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 115 mg, sólido de color blanco. El sólido de color blanco se purificó mediante SFC aquiral sobre (dielaminopropilo 5µm 150x21.2mm, fase móvil: iPrNH₂/CO₂/MeOH 0.3/70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 65 mg, aceite incoloro, que se cristalizó para dar **Co. 197** en forma de un sólido de color amarillo (48%). p.f.: 153°C (DSC).

Ejemplo A196: Preparación de Co. 198



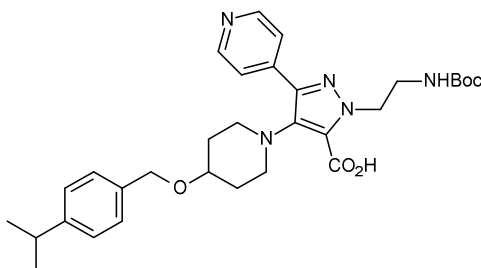
25 a- **Síntesis de Int. 361:**

30 Se añadió 1-Boc-4-hidroxipiperidina (8g, 39.7mmol) a una suspensión de NaH al 60% (2.8g, 119mmol) en THF (100ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10min, se añadió **8** (8.6ml, 51.7mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 16h. Se añadieron agua y EtOAc, se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO₄, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45µm 40g MATREX, fase móvil: 70% heptano, 30% de EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 12.4g de Int. **361** (94%).



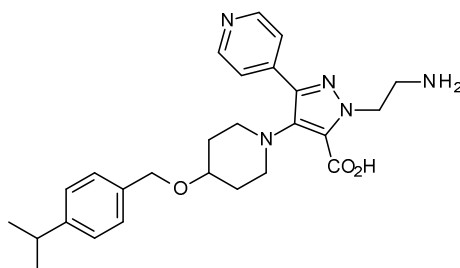
35 b- **Síntesis de Int. 362:**

Una mezcla de **361** (0.223g, 0.67mmol), HCl 3N (0.89ml, 2.68mmol) en ACN (4ml) se calentó a 60°C durante 1h. Se añadieron K₂CO₃ 10% y EtOAc y se extrajo la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 150mg de Int. **362** (96%).



5 **c- Síntesis de Int. 363:**

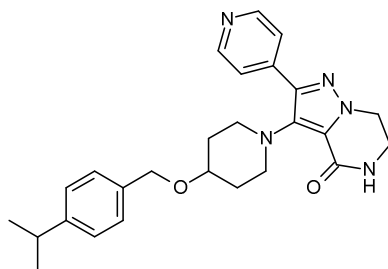
En un tubo cerrado herméticamente, **3** (1 g, 2.3 mmol), CuI (44 mg, 228 μmol), Cs₂CO₃ (2.2 g, 6.8 mmol), **362** (610 mg, 2.6 mmol) en DMF (20 ml) se purgó con N₂ (3x). Después, se añadió 2-acetilciclohexanona (59.2 μl, 455 μmol) y la m.r. se agitó a 100°C durante toda la noche. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se extrajo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 540 mg de un 1^{er} residuo. La capa acuosa se acidificó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 220 mg de un 2^o residuo. El 1^{er} residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 20-45μm 40g MATREX, fase móvil: 85/15/1, DCM/MeOH/NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 22mg de Int. **363** (1.7%). El 2^o residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 20-45μm 40g MATREX, fase móvil: 85/15/1, DCM/MeOH/NH₄OH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 22 mg de Int. **363** (1.7%). Las dos fracciones se combinaron para la etapa siguiente (44mg de Int. **363**; 3.4%).



20 **d- Síntesis de Int. 364:**

Una mezcla de **363** (27 mg, 47.9 μmol), HCl 3N (0.16 ml, 0.48 mmol) en ACN (2 ml) se calentó a 80°C durante 4 h. Se añadió K₂CO₃ al 10% y se agitó la mezcla a t.a. durante 2h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 16 mg de Int. **364** en bruto que se usó tal cual para la etapa siguiente.

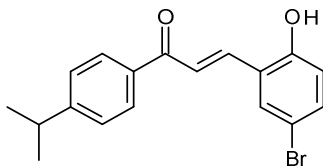
25



30 **e- Síntesis de Co. 198:**

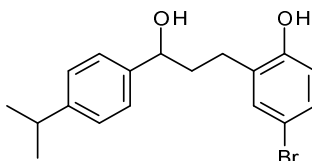
364 (16 mg, 0.03 mmol), EDCI (8 mg, 0.05 mmol), HOBT (7 mg, 0.05 mmol), Et₃N (14 μl, 0.1mmol) en DCM (3 ml) se agitaron a t.a. durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y se extrajo la mezcla. La capa orgánica se separó, se dejó secar en MgSO₄, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45μm 4g GRACE, fase móvil: 97/3, DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 8 mg que se purificaron mediante LC prep. sobre (SiOH irregular 20-45μm 4g GRACE, fase móvil: 97/3, DCM/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2 mg de **Co. 198** (13%).

35 Ejemplo A197: Preparación de Co. 199



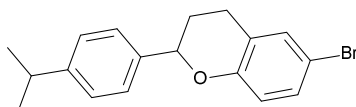
a- **Síntesis de Int. 365:**

5 Se añadió KOH al 60% en H₂O (30 ml, 321 mmol) a una sol. agitada de 4'-isopropilacetofenona (10.00 g, 61.6 mmol) y 5-bromosalicilaldehído (13.6 g; 67.8 mmol) en EtOH (30 ml) a 0°C. La m.r. se agitó entonces a t.a. durante 4h. La m.r. se diluyó en DCM y se inactivó con HCl 1N. El precipitado se filtró y se lavó con agua y DCM. La torta se secó al vacío para dar 19.8 g de Int. **365**, sólido de color rojo (93%).



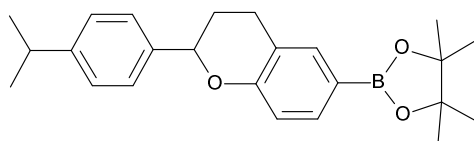
b- **Síntesis de Int. 366:**

10 Se añadió **365** (10 g, 29.0 mmol) a una sol. agitada de NaBH₄ (1.64 g, 43.4 mmol) y cloruro de indio (3.20 g, 14.5 mmol) en ACN (120 ml) a t.a. La m.r. se agitó entonces a t.a. durante 4h. Se añadieron MeOH (30 ml) y NaBH₄ (2.2 g, 57.9 mmol) a la mezcla. La sol. se agitó entonces 1h a t.a. La sol. se evaporó entonces al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 9.00 g de Int. **366** (89%).



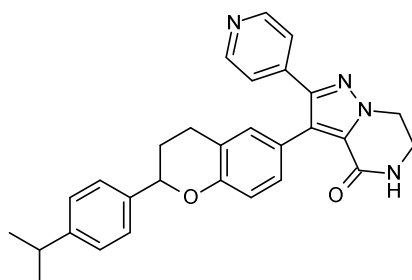
c- **Síntesis de Int. 367:**

20 Se añadió DBAD (5.93 g, 25.8 mmol) a una sol. agitada de **366** (6.00 g, 17.2 mmol) y PPh₃ sop. (8.05 g, 25.8 mmol) en DCM (70 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Se añadió agua a la mezcla y la sol. se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Merck, fase móvil: heptano/EtOAc, 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.14g de Int. **367**, sólido de color blanco (55%).



d- **Síntesis de Int. 368:**

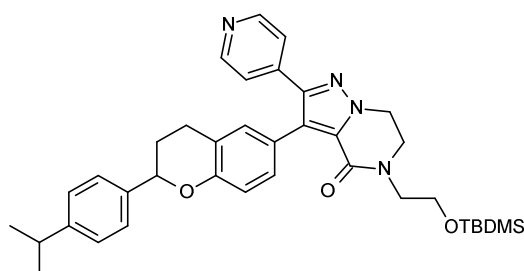
25 Una mezcla de **367** (3.14 g, 9.48 mmol), BisPin (3.61 g, 14.2 mmol) y KOAc (2.79 g, 28.4 mmol) en DME (45ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (776 mg, 0.948 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó a 18h a 100°C. La m.r. se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Merck, fase móvil: DCM 100%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 4.15g de Int. **368**, sólido de color amarillo (cuant.).



e- **Síntesis de Co. 199:**

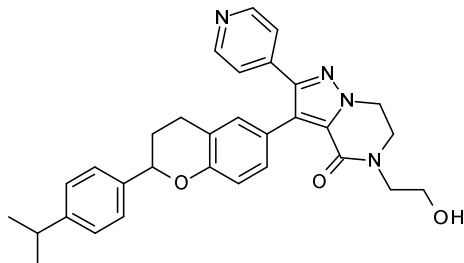
Una sol. de **4** (500 mg, 1.71 mmol) y de **368** (1.29 g, 3.41 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (5 ml) se trató con K₃PO₄ (1.09 g, 5.12 mmol) y se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (140 mg, 171 µmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 30 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (2x). Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50g, Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100 % a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 900 mg de un sólido de color amarillo que se recrystalizó en EtOH. Se filtró el precipitado que se formó después de enfriar, se recogió y se secó al vacío para dar 500 mg de **Co. 199** en forma de un sólido de color blanco (63%).

Ejemplo A198: Preparación de Co. 200



a- Síntesis de Int. 369:

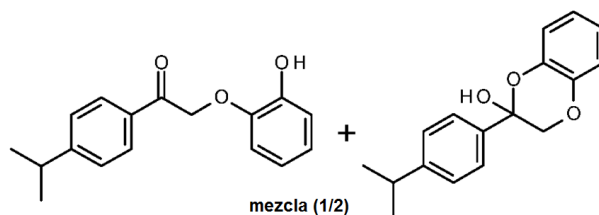
Se añadió lentamente NaH al 60% (28 mg, 0.710 mmol) a una suspensión de **Co. 199** (220 mg, 0.474 mmol) en DMF (3.5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (121 µl, 0.568 mmol) y se agitó durante 18h. Se añadieron agua y K₂CO₃ y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 300 mg de Int. **369** usado tal cual para la etapa siguiente.



b- Síntesis de Co. 200:

Se añadió TBAF (722 µl, 722 µmol) gota a gota a una sol. de **369** (300 mg, 482 µmol, 80%) en THF (3 ml) a t.a. y la sol. se agitó durante 18h. La mezcla se evaporó al vacío para dar 250 mg de un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 50 g, MERCK, gradiente de fase móvil: de DCM 100 % a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 156 mg de **Co. 200** en forma de un sólido de color blanco (64%).

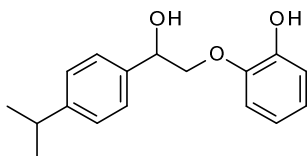
Ejemplo A199: Preparación de Co. 201



a- Síntesis de Int. 370:

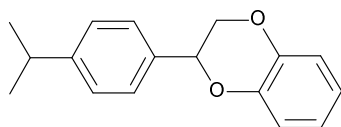
Una mezcla de 2-bromo-1-(4-isopropilfenil)etanona (4.0 g, 16.6 mmol), 1,2-bencenodiol (1.83 g, 16.6 mmol) y Et₃N (2.8 ml, 19.9 mmol) en iPrOH (40 ml) se agitó a 70°C durante 4h. La mezcla en bruto se diluyó en EtOAc, se lavó con HCl 1M y agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 80g, GraceResolv™, carga seca, fase móvil: DCM 100%). Se

recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.58 g de mezcla de Int. **370**, aceite de color amarillo (35%; mezcla 1/2). La mezcla se usó tal cual para la siguiente etapa de reacción.



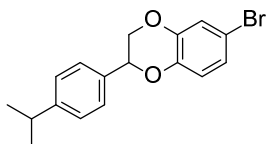
b- Síntesis de Int. 371:

5 Una sol. de **370** (1.58g, 5.85 mmol) en THF seco (10 ml) y MeOH (2 ml) se trató con NaBH₄ (884 mg, 23.4 mmol) y se agitó a t.a. durante 4 h. La m.r. se diluyó en EtOAc y una sol. ac. 1M de HCl. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 1.66 g de Int. **371**, aceite de color amarillo (cuant.).



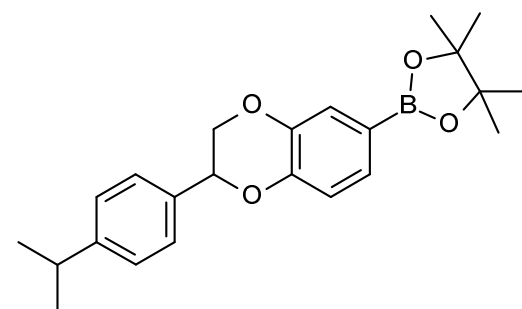
c- Síntesis de Int. 372:

10 Una sol. de **371** (1.66 g, 6.10 mmol) y PPh₃ (2.24 g, 8.53 mmol) en DCM (30 ml) se trató con DBAD (1.97 g, 8.53 mmol) y se agitó a t.a. durante 17h. La m.r. se vertió en una sol. ac. 1M de HCl. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 5.2g de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 120g, Grace, fase móvil: heptano 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.59 g de Int. **372** en forma de un aceite de color amarillo (cuant.).



d- Síntesis de Int. 373:

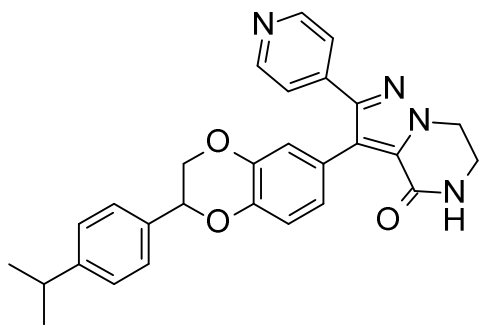
20 Una sol. de **372** (1.42 g, 5.58 mmol) en HOAc (30 ml) se trató con NBS (0.994 g, 5.58 mmol) y se agitó a 60°C durante 17 h. La m.r. se diluyó en DCM, se lavó con una sol. al 10% de K₂CO₃, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 1.77 g de Int. **373** (95%; impuro), usado tal cual en la etapa siguiente sin purificación alguna.



e- Síntesis de Int. 374:

25 Una sol. agitada de **373** (1.77 g, 5.31 mmol), BisPin (2.02 g, 7.97 mmol) y KOAc (1.56 g, 15.) en DME (30 ml) se purgó cuidadosamente con N₂, y se añadió PdCl₂(dppf) (348 mg, 425 μmol). La m.r. se purgó de nuevo con N₂ y se agitó durante 18h a 105°C. La m.r. se vertió en EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío para dar un residuo de color negro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de heptano 90%, EtOAc 10% a heptano 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.89 g de Int. **374** (94%; impuro), usado tal cual en la etapa siguiente sin purificación alguna.

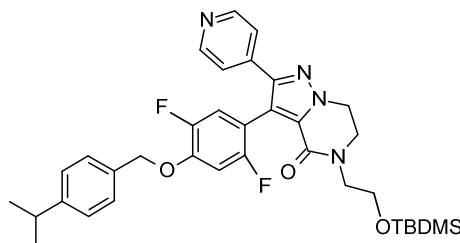
f- Síntesis de Co. 201



Una sol. de **4** (899 mg, 3.07 mmol) y **374** (1.75g, 4.60 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y H₂O (6 ml) se trató con K₃PO₄ (1.30 g, 6.14 mmol) y se purgó con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (201 mg, 245 μmol) y la m.r. se purgó cuidadosamente con N₂. La mezcla se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba de 0 a 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se vertió en agua y en DCM/MeOH (98/2). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color negro. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 220g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 96%, MeOH 4%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 1.47g de una espuma de color amarillo (mezcla de 2 isómeros). El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak IA 5μm 250*20mm, fase móvil: 55% CO₂, 45% iPrOH). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 410 mg de producto, que se cristalizó a partir de EtOH. El sólido de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 300 mg de **Co. 201**, sólido de color blanco (21%). p.f.: 290°C (DSC).

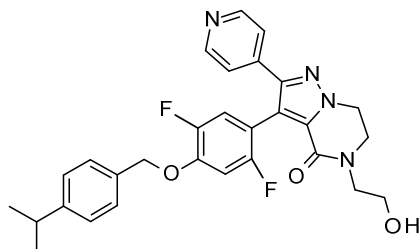
Ejemplo A200: Preparación de Co. 203

□ Primer método:



a- Síntesis de Int. 375:

En atmósfera de N₂, una sol. de Co. 14 (211 mg, 0.445 mmol) en DMSO seco (4 ml) se trató con NaH al 60% (27 mg, 0.667 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Después, se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.114 ml, 0.534 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 17h. Entonces se añadió TBAF (0.222 ml, 0.222 mmol) y se agitó la m.r. durante 2h a t.a. La mezcla se vertió en EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (5x 40 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 220 mg de Int. **375** en forma de un residuo de color pardo que se usó tal cual para la etapa siguiente.



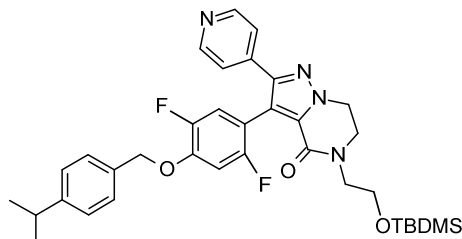
b- Síntesis de Co. 203:

Una sol. de mezcla de **375** (220 mg, 0.348 mmol) en THF (8 ml) se trató con TBAF (0.174 ml, 0.174 mmol) y se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla en bruto después se diluyó en DCM, se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 30g, GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH

6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 115 mg de **Co. 203** en forma de un sólido de color blanquecino (64%). p.f.: 193°C (DSC).

□ **Segundo método:**

5



a- Síntesis de Int. 375:

En un vial para microondas, una mezcla de **28** (3.4 g, 7.5 mmol), **66** (3.5 g, 9.0 mmol), K_3PO_4 (6.4 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (33 ml) y H_2O (11 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (620 mg, 0.75 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1x) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un lecho de Celite® y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 120g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.0 g de Int. **375**, aceite de color amarillo pálido (63%).

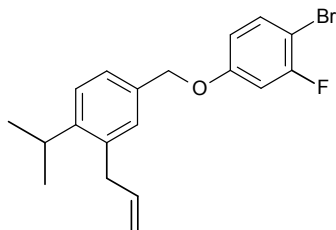
15

b- Síntesis de Co. 203:

Se añadió gota a gota TBAF (5.7 ml, 5.7 mmol) a una sol. de **375** (3.0 g, 4.7 mmol) en THF (46ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró (5.1 g) y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 80g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar aceite incoloro que se trituró en Et_2O . El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 1.26 g de **Co. 203** en forma de un sólido de color blanco (51%, primer lote). p.f.: 195°C (dsc). El filtrado se concentró y se trituró el residuo en Et_2O , se filtró y se secó para dar 0.27g de **Co. 203** en forma de un sólido de color blanco (11%, segundo lote). p.f.: 197°C (dsc).

25

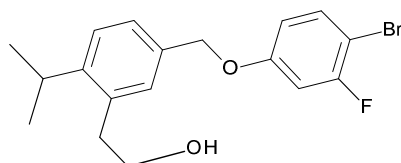
Ejemplo A201: Preparación de Co. 204



a- Síntesis de Int. 376:

A una sol. de **53** (10.0 g, 52.6 mmol) y 4-bromo-3-fluorofenol (10.0 g, 52.6 mmol) en DCM seco (265 ml) se le añadió PPh_3 (15.2 g, 57.8 mmol) y DBAD (13.3 g, 57.8 g) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 17h. Después, se añadieron EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 50.9g de un residuo que se filtró sobre sílice, lavando con una sol. de EtOAc/heptano (30:70) para dar 36.9 g, sólido pegajoso de color pardo. Este sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 750g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 90%, DCM 10% a heptano 60%, DCM 40%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente al vacío para dar 13.8 g de Int. **376**, aceite de color pálido en forma de una mezcla que se usó tal cual para la etapa siguiente.

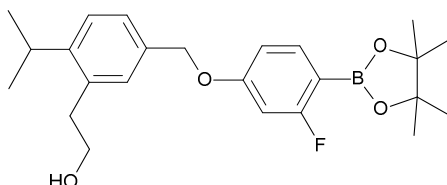
35



b- Síntesis de Int. 377:

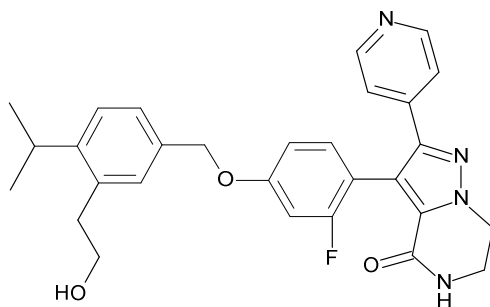
40

- Una sol. de mezcla de **376** (3.00 g, 8.26 mmol) en DCM (60 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó O₃ a través de la sol. (10 min). Se eliminó el exceso de O₃ (purga de N₂) y se añadieron NaBH₄ (1.25 g, 33.0 mmol) y EtOH (20ml). La sol. se calentó a t.a. y se agitó durante 4h. Después se añadieron agua y DCM, y se lavó la capa orgánica (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (3.2g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50µm, 120g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 60%, EtOAc 40%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó al vacío para dar 1.07 g de Int. **377**, aceite incoloro (35%).



c- **Síntesis de Int. 378:**

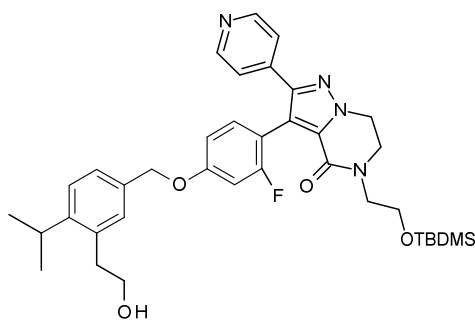
- 10 Una mezcla de **377** (2.85 g, 7.76 mmol), BisPin (3.94 g, 15.5 mmol) y KOAc (2.29 g, 23.3 mmol) en DME (80 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (0.635 g, 0.776 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó a 100°C durante 18h. La m.r. se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 7.2 g de un sólido de color negro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 µm, 220g, Grace, gradiente de fase móvil: EtOAc al 10%, Heptano al 90% a EtOAc al 40%, Heptano al 60%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 1.93 g de Int. **378** en forma de un aceite pegajoso (60%).



d- **Síntesis de Co. 204:**

- 20 Una mezcla de **4** (280 mg, 0.955 mmol), **378** (0.652 g, 1.43 mmol) y K₃PO₄ (0.507 g, 2.39 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (1.5 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (78 mg, 95.5 µmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijo]. Después, se añadieron una sol. de DCM/MeOH (95/5) y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 620 mg de un sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 40g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó al vacío para dar 289 mg de un sólido de color beis pálido. El residuo se purificó por SFC quiral (Fase estacionaria: 2-etilpiridina 6µm 150x30mm, fase móvil: 75% de CO₂, 25% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 220 mg de **Co. 204** en forma de un sólido de color blanco (46%). p.f.: 223 °C (DSC).

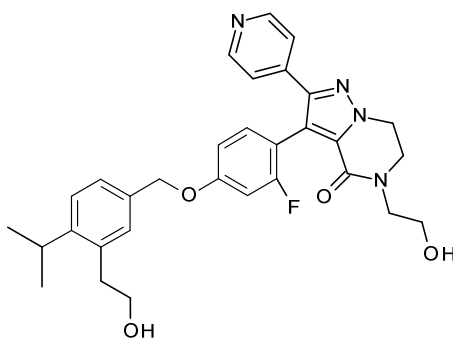
Ejemplo A202: Preparación de Co. 205



a- **Síntesis de Int. 379:**

35

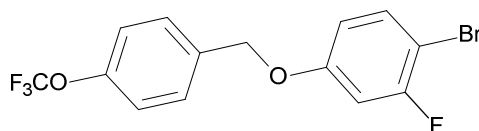
Una mezcla de **28** (0.680 g, 1.506 mmol), **378** (1.03 g, 2.26 mmol) y K_3PO_4 (0.959 g, 4.52 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y H_2O (3.5 ml) se purgó con N_2 . Entonces se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.123 g, 0.151 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a $120^\circ C$ usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 25 min [tiempo de retención fijo]. Después, se añadieron una sol. de DCM/MeOH (95/5) y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.20 g, sólido de color pardo que se purificó mediante LC prep. (Irregular $SiOH_{50}$ μm , 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 800 mg de Int. **379** usado tal cual para la etapa siguiente.



10 **b- Síntesis de Co. 205:**

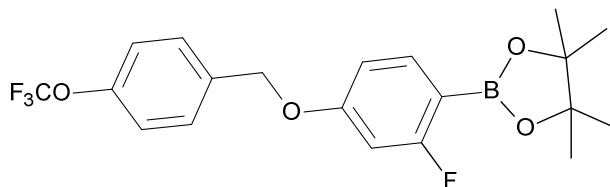
Se añadió TBAF (0.858 ml, 0.858 mmol) a una sol. agitada de **379** (800 mg, 0.850 mmol) en THF (11 ml) a $0^\circ C$, y la m.r. se agitó a t.a. durante 2h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (96/4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 690 mg, sólido. El sólido se purificó mediante LC prep. ($SiOH$ irregular 50 μm , 30g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 91%, MeOH 9%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 412 mg, sólido de color blanco. El sólido se trituró con DIPE, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar 385mg, sólido de color blanco que se solubilizó en MeOH (1ml). Se dejó evaporar el disolvente lentamente para dar 374mg de **Co. 205**, sólido cristalino de color blanco (81%). p.f.: $151^\circ C$ (DSC).

20 Ejemplo A203: Preparación de Co. 206



25 **a- Síntesis de Int. 380:**

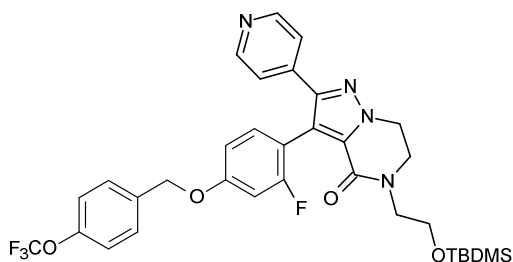
A una suspensión de alcohol 4-(trifluorometoxi)-bencílico (1ml, 10.4mmol), 4-bromo-3-fluorofenol (1.58g, 8.28mmol), DBAD (1.9g, 8.28mmol) en DCM seco (20ml) se le añadió PPh_3 sop. (2.59g, 8.28mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 18h. La fracción insoluble se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM. Se añadió agua y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El residuo (4.24g) se purificó mediante LC prep. sobre ($SiOH$ irregular 15-40 μm 80g Grace, fase móvil: heptano/ $EtOAc$ 98/2). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 1.76g de Int. **380** (70%).



35 **b- Síntesis de Int. 381:**

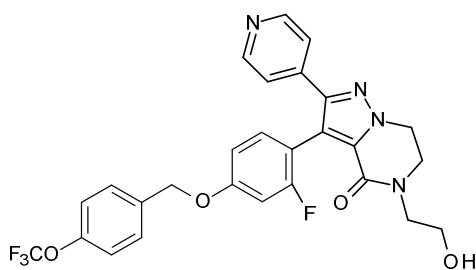
En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de **380** (1.82 g, 4.98 mmol), BisPin (1.9 g, 7.47 mmol), KOAc (1.47 g, 14.9 mmol) en DME (20 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.122 g, 0.15 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La mezcla se calentó a $100^\circ C$ durante toda la noche. Se añadieron $EtOAc$ y agua y la mezcla se extrajo con $EtOAc$. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3.3g. El residuo se purificó mediante LC prep. sobre ($SiOH$ irregular 15-40 μm 50g Merck, fase móvil: 90/10 heptano/ $EtOAc$). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 495 mg de Int. **381** (24%).

40



c- **Síntesis de Int. 382:**

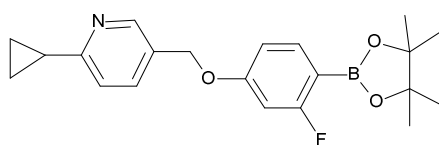
En un vial para microondas, una mezcla de **28** (0.7 g, 1.55 mmol), **381** (0.799 g, 1.94 mmol), K_3PO_4 (1.32 g, 6.2 mmol) en 1,4-dioxano (6.8 ml) y H_2O (2.4 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (127 mg, 0.16 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.65g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 30 μm , 40g Interchim, fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 717 mg de Int. **382** (70%).



d- **Síntesis de Co. 206:**

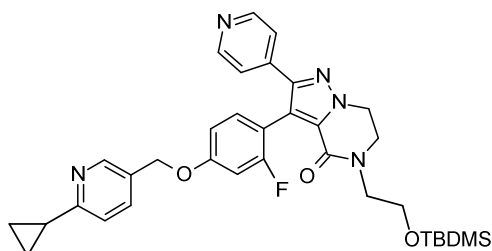
Se añadió gota a gota TBAF (1.3 ml, 1.3 mmol) a una sol. de **382** (715 mg, 1.09 mmol) en THF (11 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 3h a t.a. Se añadieron EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 646 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 μm , 24g GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0.1). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 421 mg que se cristalizaron a partir de DIPE, se filtraron y se secaron para dar 390 mg de **Co. 206** (66%). p.f.: 140°C (dsc).

20 **Ejemplo A204: Preparación de Co. 207**



a- **Síntesis de Int. 383:**

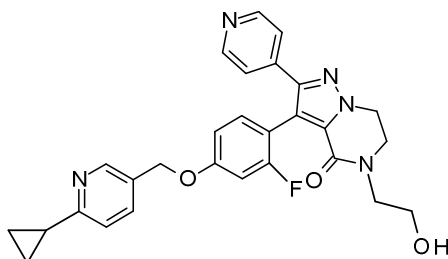
Se añadió DBAD (3.14 g, 13.7 mmol) a una mezcla de pinacoléster del ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzenoborónico (2.50 g, 10.5 mmol), 6-ciclopropil-3-piridinmetanol (2.04 g, 13.6 mmol) y PPh_3 (3.58 g, 13.7 mmol) en THF seco (75 ml) y la m.r. se agitó en atmósfera de N_2 durante 20h a t.a. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 12.8 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 330g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a EtOAc 40%, heptano 60%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.1g de Int. **383**, aceite incoloro (76%).



b- **Síntesis de Int. 384:**

se añadió PdCl₂(dppf) (0.109 g, 0.133 mmol) a una sol. agitada de **28** (0.600 g, 1.33 mmol), **383** (1.03 g, 2.66 mmol) y K₃PO₄ (0.846 g, 3.99 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 ml) y H₂O (2.5 ml) a t.a., en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 min. [tiempo de retención fijo]. El material en bruto se diluyó con DCM y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.9 g de un aceite de color oscuro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 80g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a MeOH/DCM 8/92). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 796 mg de Int. **384**, aceite usado tal cual para la etapa siguiente.

10



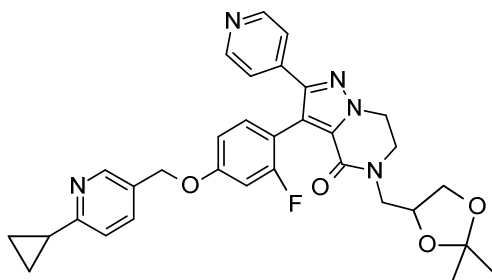
c- **Síntesis de Co. 207:**

A una sol. agitada de **384** (796 mg, 0.973 mmol) en C (10 ml) a 0°C se le añadió TBAF (0.982 ml, 0.982 mmol), y la m.r. se agitó a 0 °C durante 3h. La mezcla en bruto se diluyó con agua y una sol. de DCM/MeOH (95/5). La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 490 mg, aceite. Este aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 µm, 40g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 410 mg de un sólido pegajoso de color rosa pálido que se cristalizó a partir de MeOH y se trituroó en una mezcla de Et₂O/MeOH (3/1). Los disolventes se evaporaron al vacío y el sólido obtenido se secó a alto vacío a 55°C para dar 360 mg de un sólido de color blanco que se recrystalizó en EtOH, se filtró sobre una frita de vidrio y se secó al vacío para dar 234 mg de un sólido de color blanco que se trituroó con Et₂O, y se evaporó el disolvente al vacío para dar 156 mg de un sólido de color blanco que se secó al vacío a 50 °C durante 20h para dar 145 mg de **Co. 207** en forma de un sólido de color blanco (30%).

15

20

25 **Ejemplo A205: Preparación de Co. 208a y Co. 208**

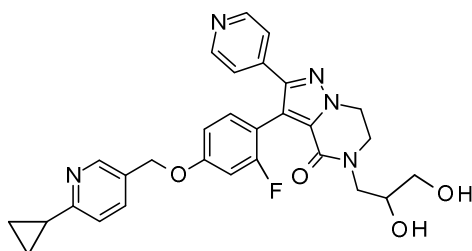


a- **Síntesis de Co. 208a**

Se purgaron **277** (800 mg, 1.96 mmol), **383** (1.04 g, 2.95 mmol), K₃PO₄ (1.25 g, 5.89 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml), con N₂ durante 10min. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (161 mg, 0.196 mmol) y se purgó con N₂ durante 10min. La mezcla resultante se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 30 min. [tiempo de retención fijo]. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 1.20 g de **Co. 208a**, aceite de color pardo (cuant.). Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

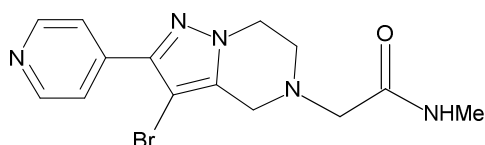
35



b- **Síntesis de Co. 208:**

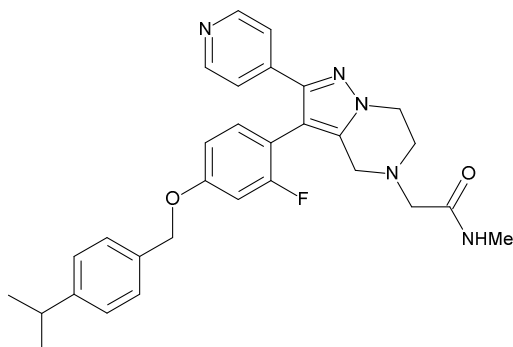
Se calentó **Co. 208a** (1.08 g, 1.90 mmol), HCl 3N (3.16ml, 9.48 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 80°C durante 30 min. La mezcla se inactivó con una sol. al 10% de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 880 mg de aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, GraceResolv™, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 570 mg, sólido de color pardo (57%). El sólido se recrystalizó en EtOH para dar 450 mg, sólido de color gris que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, GraceResolv™, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 410mg, sólido de color blanco. El sólido se recrystalizó en EtOH tres veces para dar 228 mg de **Co. 208** en forma de un sólido de color blanco (23%). p.f.: 116°C y 126°C (DSC).

Ejemplo A206: Preparación de Co. 209



15 **a- Síntesis de Int. 386:**

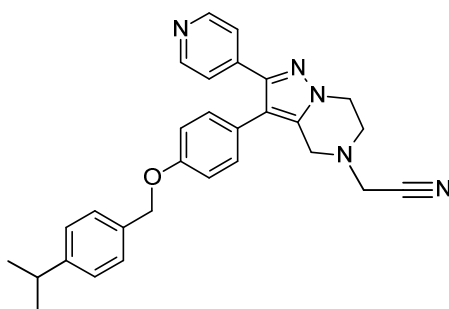
Una mezcla de **337** (600 mg, 2.15 mmol), 2-bromo-N-metil-acetamida (392 mg, 2.58 mmol) y K₂CO₃ (743 mg, 5.37 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 2h a 55°C. La m.r. se vertió entonces en DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40μm, 40g Gotech, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 314 mg de Int. **386**, sólido de color amarillo (42%).



25 **b- Síntesis de Co. 209:**

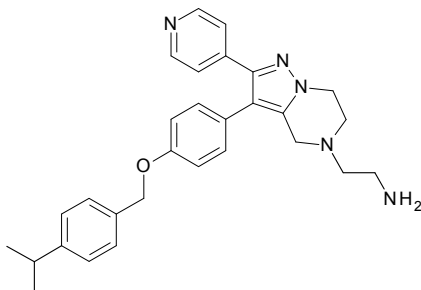
Una mezcla de **386** (314 mg, 0.897 mmol), **42** (664 mg, 1.79 mmol) y K₃PO₄ (571 mg, 2.69 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H₂O (4 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (73 mg, 93.8 μmol). Se purgó la mezcla de nuevo con N₂ y se calentó a 120 °C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una potencia de salida que oscilaba entre 0 y 400 W durante 35 min [tiempo de retención fijado]. La m.r. se vertió entonces en DCM y agua. La capa orgánica se separó. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, GraceResolv™, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para dar 240 mg de un sólido de color gris. El sólido se combinó con otro lote (reactivo inicial **386**, 280 mg, en las mismas condiciones de reacción) y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 40g, Merck, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 94%, MeOH 6%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron el disolvente para dar 280 mg de un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se dejó evaporar lentamente durante toda la noche. El residuo se raspó en Et₂O para obtener un sólido de color blanco en suspensión. La suspensión se filtró y el precipitado de color blanco se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 238 mg de **Co. 209** en forma de un sólido de color blanco (rendimiento global: 27%). p.f.: 175°C, 159°C (polimorfo, DSC).

Ejemplo A207: Preparación de Co. 210a y Co. 210



a- **Síntesis de Co. 210a:**

5 Se añadió bromoacetronitrilo (43 μ l, 0.601 mmol) a una suspensión agitada de **Co. 173** (250 mg, 0.501 mmol) y K_2CO_3 (104 mg, 0.751 mmol) en DMF (3 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 16h, y después se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 289mg de **Co. 210a**, sólido de color amarillo pálido (cuant., pureza del 85%). Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.



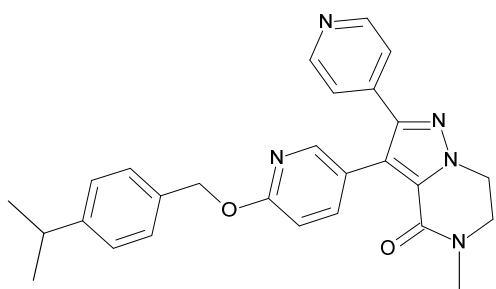
b- **Síntesis de Co. 210:**

0.79 eq de fumarato

10 Se añadió LAH (59 mg, 1.55 mmol) a una sol. agitada de **Co. 210a** (240 mg, 0.518 mmol) en THF (4.5 ml) en atmósfera de N_2 a 0 °C. La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Después, se inactivó la mezcla en bruto con la adición de agua (60 μ l, adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (60 μ l) y agua (190 μ l). La mezcla en bruto se filtró sobre una frita de vidrio, la torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para dar 194 mg de aceite. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 90%, MeOH 9%, NH_4OH 1%). Se combinaron las fracciones y se retiró el disolvente al vacío para dar 108 mg, aceite de color amarillo pálido. Después, se añadieron MeOH (2ml) y ácido fumárico (25 mg, 0.215 mmol), y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido pegajoso. El sólido se trituró con Et_2O , y el disolvente se retiró al vacío para dar 130 mg de **Co. 210**, sólido de color pardo pálido (45%; sal de fumarato (0.79 eq de fumarato)). p.f.: 197 °C (DSC).

20

Ejemplo A208: Preparación de Co. 211



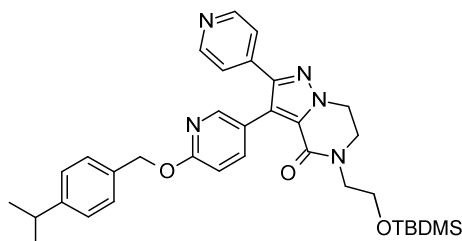
25 Una mezcla de **98** (152 mg, 0.495 mmol), **129** (350 mg, 0.990 mmol) y K_3PO_4 (420 mg, 1.98 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron PCy_3 (28 mg, 99.0 μ mol) y $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 49.5 μ mol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó durante 67h a 80°C. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM/MeOH de 100/0 a 91/9). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 261 mg de un sólido. El sólido se purificó mediante trituración con pentano para dar 206 mg de un sólido. Este sólido se purificó mediante SFC aquiral (2-etilpiridina 6 μ m 150x21.2mm. Fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de MeOH). Las fracciones

30

deseadas se aislaron y evaporaron al vacío para dar 161 mg de **Co. 211** en forma de un sólido de color blanco (72%). p.f.: 57 °C (DSC).

Ejemplo A209: Preparación de Co. 212

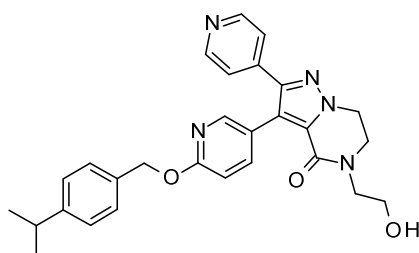
5



a- Síntesis de Int. 388:

Se añadió NaH al 60% (48 mg, 1.2 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 71** (0.35 g, 0.80 mmol) en DMF seco (4.7 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.20 ml, 0.96 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.45g de Int. **388**, aceite de color amarillo. Esta mezcla en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente.

10



15

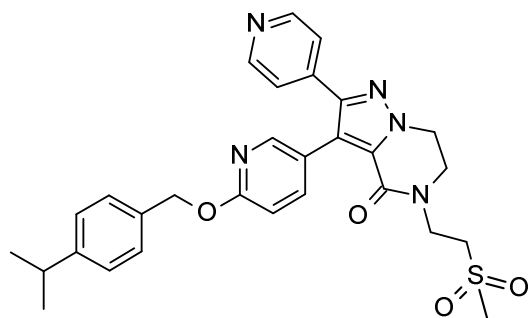
b- Síntesis de Co. 212:

Se añadió gota a gota TBAF (0.9 ml, 0.9 mmol) a una sol. de **388** (0.45 g, 0.75 mmol) en THF (7.4 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 25g GraceResolv™, fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar 350 mg de aceite incoloro que se trituroó en Et₂O. El sólido de color blanco formado se filtró, se lavó y se secó para dar 175 mg de **Co. 212** en forma de un sólido de color blanco (48%). p.f.: polimorfo 138°C, 161°C (polimorfo, dsc).

20

Ejemplo A210: Preparación de Co. 213

25

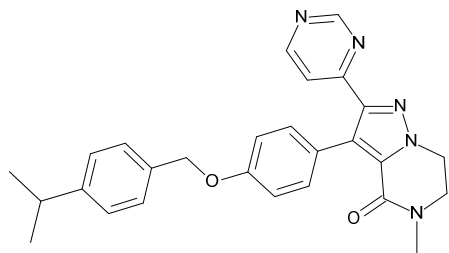


Se añadió NaH al 60% (48 mg, 1.2 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 71** (0.35 g, 0.80 mmol) en DMF seco (4.7 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió 2-bromoetil-metilsulfona (164 mg, 0.88 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó 5x con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.30g. El sólido de color blanco obtenido se trituroó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 296 mg de **Co. 213**, en forma de un polvo de color blanco (68%). p.f.: 200°C (dsc).

30

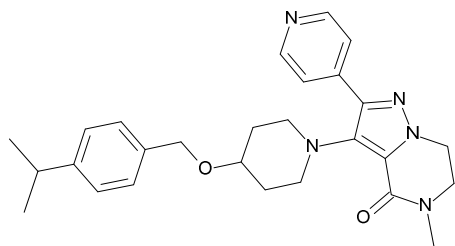
Ejemplo A211: Preparación de Co. 214

35



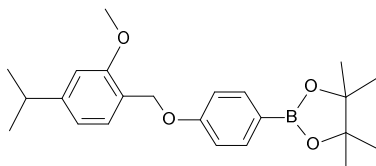
5 Se añadió NaH al 60% (57 mg, 1.4 mmol) lentamente a una suspensión de **Co. 158** (0.42 g, 0.96 mmol) en DMSO (5.2 ml) a t.a. en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 2h, después se añadió MeI (65 µl, 1 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y se filtró la fracción insoluble, se disolvió en DCM y MeOH, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH regular, 30 µm, 25g Interchim, gradiente de fase móvil: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0.1 a 96/4/0.1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 372 mg de aceite incoloro que se cristalizó a partir de Et₂O, se filtró y se secó para dar 283 mg de **Co. 214** en forma de un sólido de color blanco (65%). p.f.: 160°C (dsc).

Ejemplo A212: Preparación de Co. 215



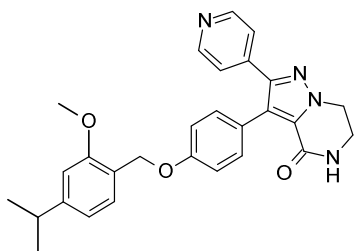
15 Se añadió (*SP*-4-4)-[2-[2-(amino-κ*N*)etil]fenil-κ*C*]cloro[diciclohexil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina-κ*P*]-paladio (BrettPhos Paladaciclo) (260 mg, 0.33 mmol) a una suspensión desgasificada de **98** (500 mg, 1.6 mmol), 4-[(4-isopropilfenil)metoxi]piperidina (**362**) (417 mg, 1.8 mmol), NaOtBu (469 mg, 4.9 mmol) en tolueno (10 ml). La m.r. se calentó a 90°C durante un fin de semana. Se añadieron agua y EtOAc, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. Se extrajo el filtrado, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 20-45µm 40g MATREX, fase móvil: 70/29/1 tolueno/*i*PrOH/NH₄OH). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó de nuevo mediante LC prep. (irregular 15-40µm 30g Merck, fase móvil: 99% DCM, 1% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se cristalizó a partir de Et₂O, el sólido se filtró y se secó para dar 40 mg de **Co. 215** (5.3%). p.f.: 140°C (dsc).

Ejemplo A213: Preparación de Co. 216



a- Síntesis de Int. 391:

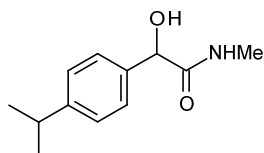
30 A una sol. de 2-metoxi-4-isopropil-benzenometanol (3.14 g, 17.4 mmol), **7** (3.8 g, 17.4 mmol), PPh₃ (5 g, 19.2 mmol) en DCM seco (120 ml) se le añadió DBAD (4.4 g, 19.2 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 15h. Se vertió la mezcla en agua. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en heptano, se agitó durante 1.5h y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC prep. (120g de SiOH irregular 35-40µm GraceResolv™, gradiente de fase móvil: de 100% heptano a 80% heptano 20% EtOAc). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 2.26g de Int. **391** (34%).



b- Síntesis de Co. 216:

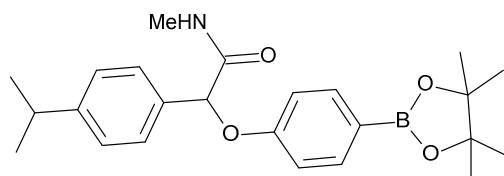
Una mezcla de **4** (0.5 g, 1.7 mmol), **391** (0.72 g, 1.9 mmol), K_3PO_4 (1.45 g, 6.8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (2.7 ml) se purgó con N_2 durante 15min. Después, se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0.14 g, 0.17 mmol) y se purgó de nuevo durante 10min. La mezcla se calentó a $80^\circ C$ durante 15h y se enfrió hasta t.a. La mezcla se vertió en agua, y se añadieron K_2CO_3 y EtOAc. Se filtró la fracción insoluble y la capa orgánica se extrajo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 1g. El residuo se purificó mediante LC prep. (40g de SiOH irregular 35-40 μm GraceResolvTM, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 95% DCM 5% CH_3OH 0.1% NH_4OH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 510 mg que se cristalizaron a partir de MeOH, se filtraron y se secaron para dar 439 mg de **Co. 216** (55%). p.f.: $200^\circ C$ (dsc).

Ejemplo A214: Preparación de Co. 217



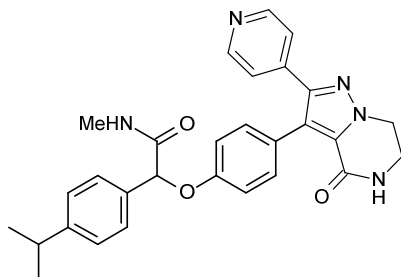
a- Síntesis de Int. 392:

Se añadió EDCI (1.2g, 6.2mmol) a una sol. de ácido α -hidroxi-4-(1-metiletil) bencenoacético (0.8g, 4.1mmol), HOBT (0.8g, 6.2mmol), DIPEA (1ml, 6.2mmol) metilamina (0.46ml, 5.3mmol) en DCM (25ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 8 h. Se añadieron agua y DCM, se extrajo la mezcla. La capa orgánica se separó, se dejó secar en $MgSO_4$, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 24g, GraceResolvTM, fase móvil: 98/2 DCM/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 500mg de Int. **392** (59%).



b- Síntesis de Int. 393:

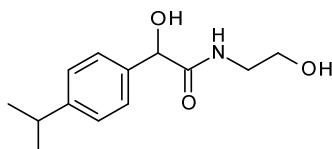
Una sol. de **392** (500 mg, 2.40 mmol), **7** (690 mg, 3.12 mmol) y PPH_3 (759 mg, 2.89 mmol) en DCM seco (12 ml) se trató con DBAD (666 mg, 2.89 mmol) y se agitó a t.a. durante 19h. Después, se añadieron EtOAc y salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 120g, GraceResolvTM, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 70%, EtOAc 30%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 320 mg de Int. **393** usado tal cual para la etapa siguiente.



c- Síntesis de Co. 217:

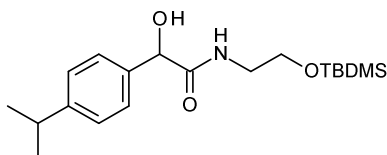
Una mezcla de **4** (327 mg, 1.12 mmol), **393** (305 mg, 0.7 mmol) y K_3PO_4 (395 mg, 1.9 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (1.5 ml) se purgó con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (71 mg, 86 μ mol). La mezcla se purgó con N_2 y se agitó a $120^\circ C$ usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 20 min [tiempo de retención fijo]. Después se añadieron una sol. de DCM/MeOH 95/5 y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó (salmuera), se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular $50\mu m$, 24g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 93%, MeOH 7%). Se evaporaron las fracciones deseadas al vacío para dar 110 mg. El residuo se cristalizó a partir de Et_2O y el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 92 mg de **Co. 217** (25%).

10 Ejemplo A215: Preparación de Co. 218



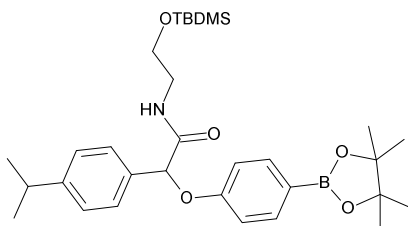
a- Síntesis de Int. 394:

Se añadieron lentamente EDCI (1.2 g, 6.2 mmol) y HOBT (0.8 g, 6.2 mmol) a una mezcla de ácido hidroxi(4-isopropilfenil)acético (0.8 g, 4.1 mmol), DIPEA (1 ml, 6.2 mmol), etanolamina (0.3 ml, 5.3 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 24h. Se añadieron agua y DCM. La mezcla se extrajo, se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular $15-40\mu m$, 24g, GraceResolvTM, fase móvil: 98/2 DCM/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 400 mg de Int. **394** (41%).



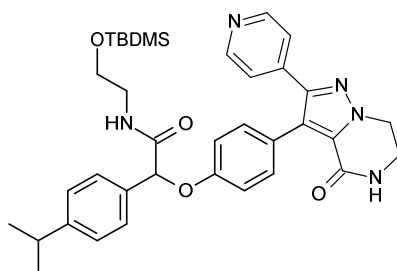
b- Síntesis de Int. 395:

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0.28 g, 1.8 mmol) a una sol. de **394** (400 mg, 1.7 mmol), imidazol (0.15 g, 2.2 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y se extrajo la mezcla. La capa orgánica se separó, se dejó secar en $MgSO_4$, se separó por filtración y evaporó. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular $15-40\mu m$, 24g, GraceResolvTM, fase móvil: heptano 70%, EtOAc 30%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron a sequedad para dar 220 mg de Int. **395** (37%).



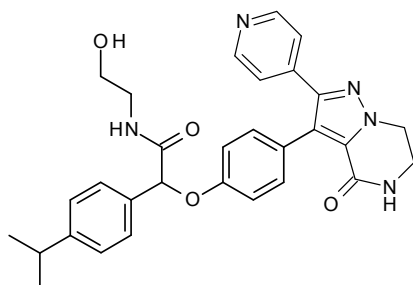
c- Síntesis de Int. 396:

Una sol. de **395** (185 mg, 0.5 mmol), **Z** (150 mg, 0.7 mmol) y PPh_3 (207 mg, 0.8 mmol) en THF seco (5 ml) se desgasificó en atmósfera de N_2 y, después, se trató con DBAD (181 mg, 0.8 mmol) y se agitó a t.a. durante 19h. Se añadieron DCM y salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular $15-40\mu m$, 12g, GraceResolvTM, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 70%, EtOAc 30%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 130 mg de Int. **396** (45%, pureza del 80%). Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.



d- **Síntesis de Int. 397:**

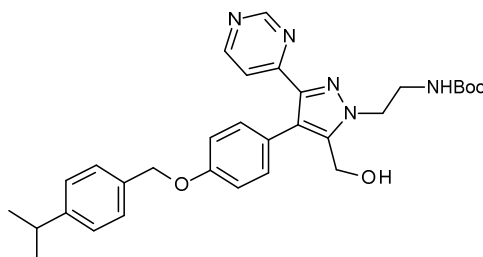
Una mezcla de **4** (103 mg, 0.3 mmol), **396** (130 mg, 0.23 mmol) y K_3PO_4 (124 mg, 0.6 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0.6 ml) se purgó con N_2 . Entonces se añadió $PdCl_2(dppf)$ (23 mg, 28 μ mol). La mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a $110^\circ C$ durante toda la noche. Se añadieron agua y DCM y se extrajo la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 81 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: Sílice pura esférica $5\ \mu m$ $150 \times 30.0\ mm$, Gradiente de fase móvil: de Heptano al 70%, MeOH al 2% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 28% a MeOH al 20% (+10% de NH_4OH), EtOAc al 80%). Las fracciones puras se recogieron y evaporaron para dar 21 mg de Int. **397** (14%).



e- **Síntesis de Co. 218:**

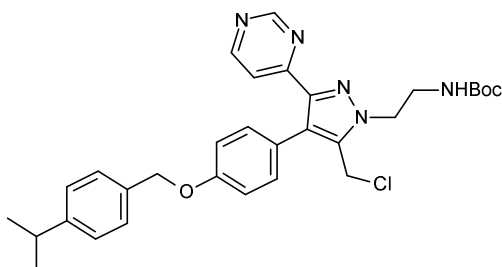
Se agitó **397** (21 mg, 0.033 mmol), TBAF (49 μ l, 0.049 mmol) en THF (5 ml) a t.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular $20-45\ \mu m$ 24g MATREX, fase móvil: 95/5/0.1, DCM/MeOH/ NH_4OH). Se juntaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para dar 15 mg. El residuo se purificó mediante fase reversa (fase estacionaria: X-Bridge-C18 $5\ \mu m$ $30 \times 150\ mm$, gradiente de fase móvil: de 90% (sol. ac. al 0.5% de NH_4HCO_3), 10% ACN a 100% ACN). Se combinaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en Et_2O y el filtrado se eliminó por filtración y se secó para dar 14 mg de **Co. 218** (81%).

Ejemplo A216: Preparación de Co. 219a y Co. 219



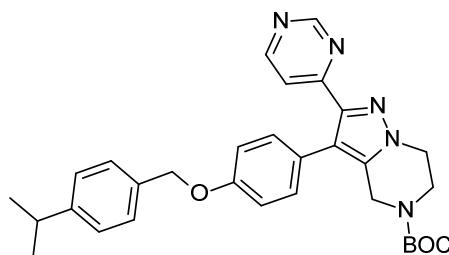
a- **Síntesis de Int. 398:**

Se añadió LAH bis(THF) en tolueno (15.9 ml, 15.9 mmol) a una suspensión agitada de **320** (4.65 g, 7.94 mmol) en THF seco (70 ml) en atmósfera de N_2 a $-50^\circ C$. La m.r. se agitó a $-50^\circ C$ durante 20 min, y después se inactivó cuidadosamente con agua (3 ml), una sol. 3M de NaOH (3 ml) y agua (9 ml). Se añadió EtOAc, y la mezcla en bruto se filtró sobre fritada de vidrio, la torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para dar 4.30 g de Int. **398**, sólido de color pardo pálido (100%).



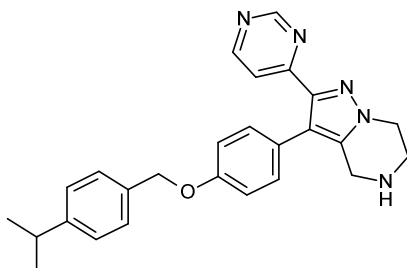
b- Síntesis de Int. 399:

5 Se añadieron Et₃N (0.679 ml, 4.89 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.354 ml, 4.58 mmol) a una sol. agitada de **398** (1.66 g, 3.05mmol) en DCM seco (35 ml) a 0 °C. La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Después, se añadieron una sol. sat. de NaHCO₃ y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.76 g de Int. **399**, sólido de color pardo (cuant.).



c- Síntesis de Co. 219a

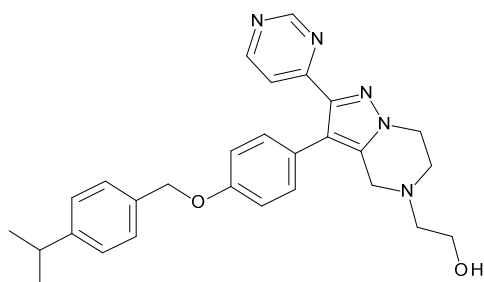
10 Se añadió NaH al 60% (250 mg, 6.26 mmol) a una sol. agitada de **399** (1.76 g, 3.13 mmol) en DMF seco (32 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La m.r. se agitó a t.a. durante 2h. Después, se añadieron agua y EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1.59 g de **Co. 219a**, sólido de color pardo. Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.



15 **d- Síntesis de Co. 219:**

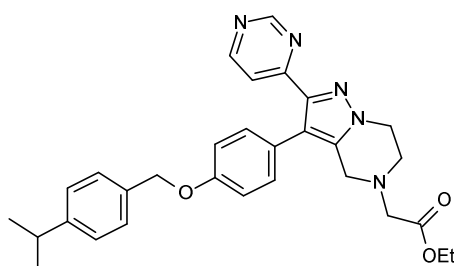
20 Se añadió HCl 3N (4 ml) a una sol. agitada de **Co. 219a** (1.59 g, 2.57 mmol) en ACN (20 ml) a t.a.. La m.r. se agitó a 50°C durante 3h. Se añadieron EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 910 mg, sólido de color pardo. 310mg de 910mg se purificaron mediante LC prep. (SiOH regular 50 µm, 12g Grace, fase móvil: DCM al 100% a DCM al 88%, MeOH al 12%). Se evaporaron al vacío las fracciones que contenían el Co. deseado para dar 60 mg, sólido pegajoso de color amarillo pálido. El sólido se trituró en una mezcla de pentano/Et₂O (1:1), y se retiraron los disolventes para dar 48 mg de **Co. 219** en forma de un sólido de color blanco. p.f.: 150 °C (DSC).

25 Ejemplo A217: Preparación de Co. 220



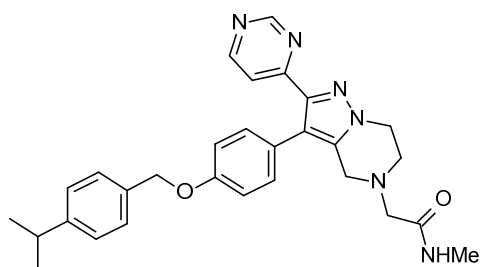
- Se añadió (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0.214 ml, 0.987 mmol) a una sol. agitada de **Co. 219** (280 mg, 0.658 mmol) y Et₃N (0.183 ml, 1.32 mmol) en DMF (4 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 60°C durante 22h. El material en bruto se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 386mg de un aceite. El aceite se disolvió en THF (4.5 ml), y se añadió TBAF (1.32 ml, 1.32 mmol) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 16h. El material en bruto se diluyó en una mezcla de DCM/MeOH (92/8) y se añadió agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar 260 mg de un sólido de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm, 12g Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 92%, MeOH 8%). Se combinaron las fracciones deseadas y el disolvente se retiró al vacío para dar 18mg de **Co. 220** en forma de un sólido pegajoso (6%).

Ejemplo A218: Preparación de Co. 221



15 a- Síntesis de Int. 401:

- Se añadió etilbromoacetato (0.117 ml, 1.06 mmol) a una sol. de **Co. 219** (300 mg, 0.705 mmol) y K₂CO₃ (175 mg, 1.27 mmol) en DMF (4.5 ml) a t.a. La m.r. se agitó entonces a 55°C durante 4h, después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 312 mg de Int. **401**, aceite de color rojo (74%, pureza del 85%). Se usó el producto sin purificación adicional en el siguiente paso.



25 b- Síntesis de Co. 221:

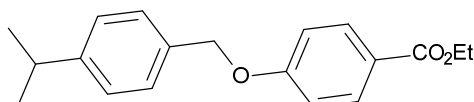
- Se añadieron triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) (51 mg, 0.357 mmol) y metilamina 2M en THF (0.668 ml, 1.34 mmol) a una sol. agitada de **401** (228 mg, 0.446 mmol) en tolueno seco (8 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 50°C durante 80 min, y después se añadieron EtOAc y sol. sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 198 mg de sólido de color pardo. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH regular 50 µm, 12g Grace, carga líquida, fase móvil: DCM 100% a DCM 80%, MeOH 15%, NH₃ acuoso al 5%). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar 40 mg de un sólido pegajoso de color rojo. Este sólido se purificó mediante SFC acquiral (fase estacionaria: Amino 6µm 150x21.2mm, fase móvil: 80% CO₂, 20% MeOH (0.3% iPrNH₂)). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron al vacío para dar 17 mg de **Co. 221** en forma de un sólido viscoso de color amarillo (8%).

35 Ejemplo A219: Preparación de Co. 222



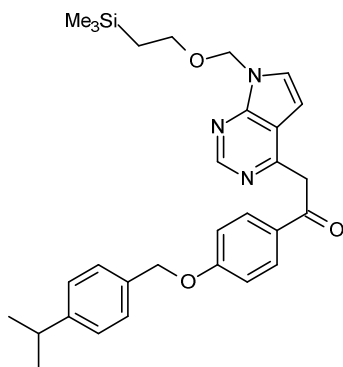
a- **Síntesis de Int. 402:**

5 Una sol. de 4-metil-7H-pirazolo[2,3-d]pirimidina (3.11 g, 23.4 mmol) en DMF (40 ml) se enfrió a 0°C y se trató con NaH al 60% (1.40 g, 35.0 mmol). La m.r. se agitó a 0°C durante 2h después se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.96 ml, 28.0 mmol). La m.r. se agitó a t.a. durante 2h y se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (dos veces), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar aceite de color pardo. El aceite se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 96%, MeOH 4%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a
10 sequedad para dar 3.53 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 80g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 96%, MeOH 4%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.56 g de Int. **402** en forma de un aceite de color pardo (25%).



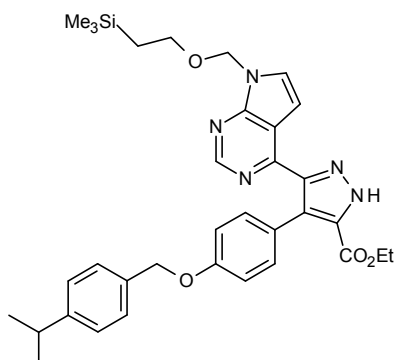
b- **Síntesis de Int. 403:**

15 Una sol. de etil-4-hidroxibenzoato (10 g, 60.2 mmol) en ACN (150 ml) y DMF (10 ml) se trató con K₂CO₃ (10.0 g, 72.2 mmol) y **8** (13.5 g, 63.2mmol). La m.r. se agitó a 50°C durante 17h. Después de la concentración, la sol. se vertió en EtOAc, se lavó con agua (50ml), salmuera (4x 50ml) y agua (50ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar aceite de color amarillo. El aceite se trituroó en pentano frío para obtener un sólido. Después de
20 filtración sobre una frita de vidrio, el sólido se lavó con pentano frío, se recogió y se secó al vacío para dar 16.2g de Int. **403** en forma de un sólido de color blanco (90%).



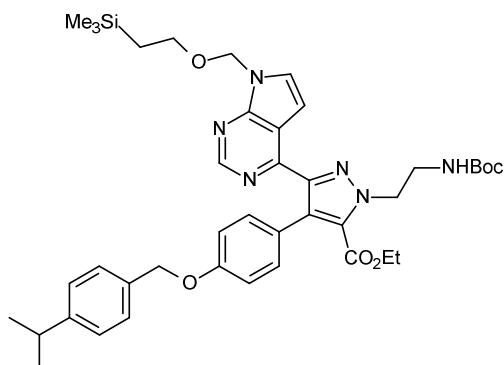
c- **Síntesis de Int. 404:**

25 En un matraz seco y en atmósfera de N₂, una sol. de **402** (1.56 g, 5.92 mmol) y **403** (1.77 g, 5.92 mmol) en THF seco (15ml) se enfrió a 0°C y se trató con LiHMDS (11.8 ml, 11.8 mmol) durante 10 min. La m.r. se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 17h a esta temperatura. La m.r. se vertió entonces en una sol. ac. al 10% de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido de color beis. El sólido se trituroó en pentano, se filtró y se secó al vacío para dar 1.96 g de Int. **404** en forma de un sólido de color amarillo
30 (64%).



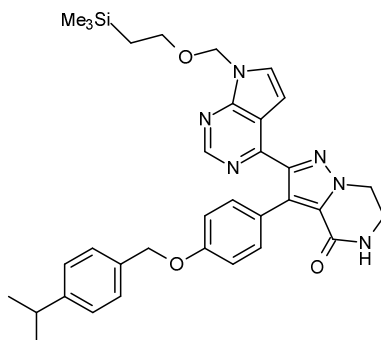
d- **Síntesis de Int. 405:**

Una sol. de **404** (1.55 g, 3.01 mmol) y diazoacetato de etilo (0.506 ml, 4.81 mmol) en ACN (25 ml) se trató con DBU (0.764 ml, 5.11 mmol) y se agitó a t.a. durante 17 h. La m.r. se diluyó en EtOAc y una sol. sat. de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar un residuo de color pardo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15 µm, 80g, Interchim, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.13 g de Int. **405** en forma de un aceite de color rojizo (61%).



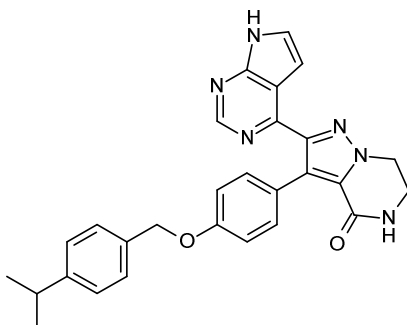
e- **Síntesis de Int. 406:**

Una mezcla de **405** (1.13 g, 1.85 mmol), terc-butyl-N-(2-hidroxiethyl)carbamato (447 mg, 2.77 mmol) y PPh₃ sop. (0.866 mg, 2.77 mmol) en THF seco (40 ml) se trató con DBAD (638 mg, 2.77 mmol) y se agitó a t.a. durante 24 h. La m.r. se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar un residuo de color rojo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH esférica 50 µm, 80g, Grace, gradiente de fase móvil: de DCM 100% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.61 g de Int. **406** en forma de un aceite de color rojizo (cuant.).



f- **Síntesis de Int. 407:**

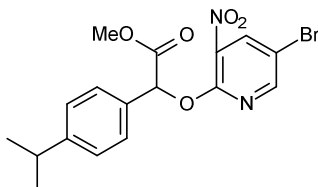
Una sol. de **406** (1.61 g, 2.13 mmol) en ACN (35 ml) se trató con HCl 3N (3.55 ml, 10.7 mmol) y se agitó a 90°C durante 4 h. La m.r. se diluyó con DCM y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar a aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH (40 ml), se trató con Cs₂CO₃ (2.08 g, 6.40 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. La m.r. se concentró al vacío y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se evaporó directamente al vacío. El precipitado se lavó con agua y con Et₂O, se recogió y se secó al vacío para dar 700 mg de Int. **407** en forma de un sólido de color gris (54%).



g- **Síntesis de Co. 222:**

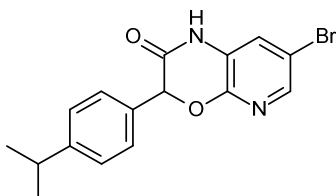
5 Una sol. de **406** (300 mg, 493 μmol) en DCM (7.5 ml) se enfrió a 0°C y se trató con dietil eterato de trifluoruro de boro (243 μl , 1.97 mmol). La m.r. se agitó a 0°C durante 2h y después a t.a. durante 2h. Se añadió una cantidad extra de dietil eterato de trifluoruro de boro (122 μl , 0.986 mmol) a la mezcla, que se agitó a t.a. durante una hora extra. La m.r. se inactivó con una sol. sat. de NaHCO_3 y DCM se evaporó al vacío. Se añadió MeOH y se agitó la mezcla a t.a. durante 24 h. La m.r. se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío para dar un residuo de color blanco. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 40g, Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100%, a DCM 90°C, MeOH 10%). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 141 mg, sólido de color blanco. El sólido se disolvió en THF (10ml) y NaOH 1N (1ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 17h y se diluyó en agua. La mezcla se extrajo dos veces con DCM/MeOH (95:5). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío para dar 75 mg de sólido de color blanco. El sólido se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 12g, Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de DCM 100%, a DCM 90°C, MeOH 10%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 64 mg de **Co. 222**, sólido de color blanco (27%). p.f.: 238°C (DSC).

20 Ejemplo A220: Preparación de Co. 223



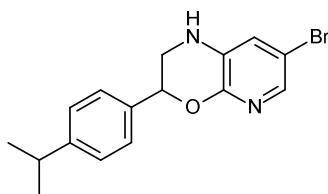
a- **Síntesis de Int. 408:**

25 Se añadió NaH al 60% (0.272 g, 7.92 mmol) a una sol. agitada de 2-hidroxi-2-[4-(propan-2-il)fenil]acetato de metilo (1.5 g, 7.2 mmol) en THF (75 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 5min y después se añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1.71 g, 7.2 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a t.a. durante 16h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para dar 3g que se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 1.29g de Int. **408** (44%).



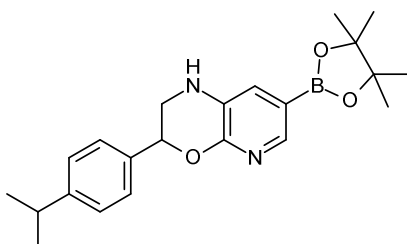
30 b- **Síntesis de Int. 409:**

35 Se añadió Fe (0.7 g, 12.56 mmol) a una sol. agitada de **408** (1.285 g, 3.14 mmol) en ácido acético (15 ml) en un tubo cerrado herméticamente y en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para dar 0.6g de Int. **409** (55%).



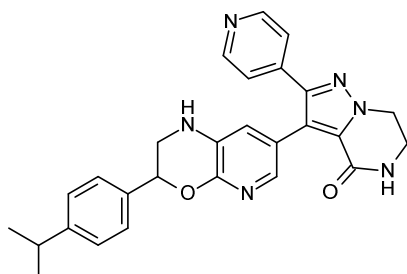
c- **Síntesis de Int. 410:**

Se añadió LAH en THF 1M (4.9 ml, 4.896 mmol) a una sol. de **409** (0.85 g, 2.45 mmol) en THF (40 ml) a -78°C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a -78°C durante 5 min y después se dejó calentar hasta t.a. lentamente y se agitó a t.a. durante 4h. Se añadieron EtOAc seguido de agua gota a gota a la mezcla a -5°C. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 0.4 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm 25g Merck, fase móvil de: 100% DCM a 98% DCM 2% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.19 g de Int. **410** (23%). Se usó el producto como tal para la siguiente etapa.



d- **Síntesis de Int. 411:**

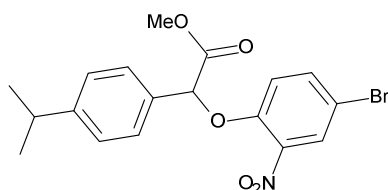
Una mezcla de **410** (0.16 g, 0.48 mmol), BisPin (0.183 g, 0.72 mmol) y KOAc (0.141 g, 1.44 mmol) en DME (3.6 ml) se purgó cuidadosamente con N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (31 mg, 0.038 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N₂. La m.r. se agitó a 100 °C durante 4h. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró sobre Celite®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 0.27g de Int. **411** usado en la etapa siguiente sin purificación.



e- **Síntesis de Co. 223:**

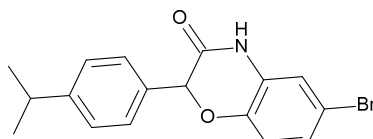
Una mezcla de **411** (0.27 g, 0.71 mmol), **4** (0.138 g, 0.473 mmol) y K₃PO₄ (0.251 g, 1.183 mmol) en 1,4-dioxano (2.75 ml) y H₂O (1.375 ml) se purgó con N₂. Entonces se añadió PdCl₂(dppf) (31 mg, 37 µmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 20 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se diluyó con una sol. de DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 570 mg. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40µm 30g Merck, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 98% DCM, 2% MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. Se filtró el precipitado y se secó para dar 15 mg de **Co. 223** (7%).

Ejemplo A221: Preparación de Co. 224, Co. 225 y Co. 226



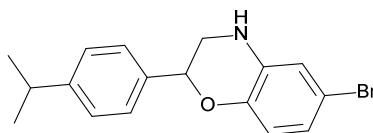
a- **Síntesis de Int. 412:**

Una sol. de 2-hidroxi-2-[4-(propan-2-il)fenil]acetato de metilo (3.00 g, 14.4 mmol), 4-bromo-2-nitrofenol (4.08 g, 18.7 mmol) y PPh_3 (4.53 g, 17.3 mmol) en THF seco (77 ml) se trató con DBAD (3.98 g, 17.3 mmol) y se agitó a t.a. durante 18h. Después, se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, una sol. al 10% de K_2CO_3 y salmuera, y después se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío para dar 16.3 g de un aceite de color naranja que se filtró sobre sílice, eluyendo con una sol. de heptano/EtOAc (70/30). El filtrado se evaporó al vacío para dar 9.02 g de un sólido de color amarillo. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 330g, GraceResolvTM, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 5.30 g de Int. **412** en forma de un aceite de color amarillo pálido (85%).



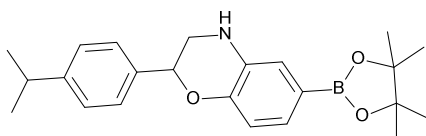
b- **Síntesis de Int. 413:**

Se añadió Fe (1.91 g, 34.2 mmol) a una sol. agitada de **412** (720 mg, 1.71 mmol) en ácido acético (15 ml) a t.a. La m.r. se agitó a 50°C durante 20h. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. Se añadió agua al filtrado, y la capa orgánica se trató entonces con NaHCO_3 sat., se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 520 mg de Int. **413**, sólido de color blanco (88%).



c- **Síntesis de Int. 414:**

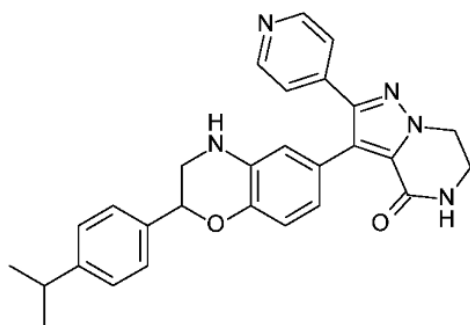
Se añadió LAH (658 mg, 17.3 mmol) a una sol. agitada de **413** (1.50 g, 4.33 mmol) en THF seco (40 ml) a t.a. en atmósfera de N_2 . La m.r. se agitó a 50°C durante 2h. La sol. se inactivó con la adición de agua (660 μl , adición muy lenta), una sol. 3N de NaOH (660 μl) y agua (1.98 ml). La mezcla en bruto se filtró sobre fritada de vidrio, la torta se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó al vacío para dar 1.36g de Int. **414** en forma de un sólido de color pardo pálido (94%).



d- **Síntesis de Int. 415:**

Una mezcla de **414** (1.68 g, 5.06 mmol), BisPin (1.93 g, 7.) y KOAc (1.49 g, 15.2 mmol) en DME (38 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (331 mg, 0.405mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se agitó a 100 °C durante 4h. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró sobre Celite®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 3.34 g de un sólido de color negro. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 50 μm , 120g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 65%, EtOAc 35%). Se evaporaron las fracciones deseadas al vacío para dar 1.52 g de Int. **415**, sólido de color amarillo pálido (79%).

e- **Síntesis de Co. 224, Co. 225 y Co. 226**

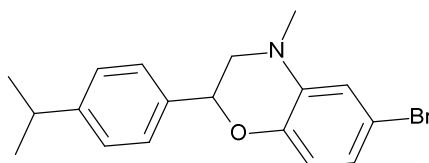


Compuesto 224 (S o R)

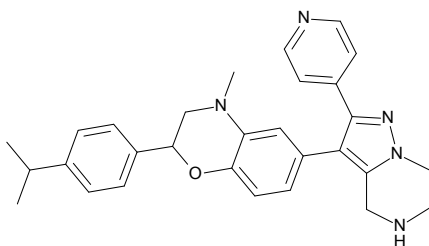
Compuesto 225 (R o S)

Compuesto 226 (mezcla racémica)

Una mezcla de **4** (0.2 g, 0.688 mmol), **415** (0.47 g, 1.239 mmol) y K_3PO_4 (0.365 g, 1.721 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (2 l) se purgó con N_2 . Entonces se añadió $PdCl_2(dppf)$ (45 mg, 55 μ mol). La mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 20 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se diluyó con una sol. de DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 0.96 g que se combinaron con otro lote dando como resultado 50 mg de **4**). El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice pura esférica 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 a 1.3/87/13. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.088 g de Co. 226 (22%) que se combinó con otro lote de Co. 226 (0.08 g) para la separación de enantiómeros. Se purificó el Co. 226 mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralcel OJ-H 5 μ m 250x20mm, fase móvil: 70% CO_2 , 30% EtOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a sequedad. El 1^{er} residuo (0.078g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.068g de **Co. 224** (S o R; 8%). El 2^o residuo (0.085g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.068 g de **Co. 225** (R o S; 8%). Co. 224: $[\alpha]_D^{25}$: -28.35 ° (589 nm, c 0.254 % p/v, DMF, 20 °C); Co. 225: $[\alpha]_D^{25}$: +27.23 ° (589 nm, c 0.235% p/v, DMF, 20 °C).

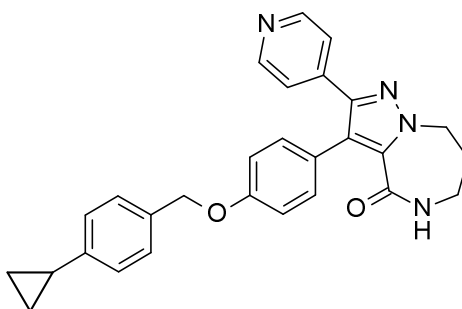
Ejemplo A222: Preparación de Co. 227a- Síntesis de Int. 416:

Una mezcla de **414** (0.38 g, 1.14 mmol), yodometano (0.752 ml, 1.72 mmol) y K_2CO_3 (0.474 g, 3.43 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80°C durante toda la noche. La m.r. se enfrió a t.a., se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.45g de Int. **416** que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

b- Síntesis de Co. 227:

En un vial para microondas, una mezcla de **60** (0.35 g, 0.514 mmol), **416** (0.148 g, 0.429 mmol), K_3PO_4 (0.364 g, 1.715 mmol) en 1,4-dioxano (3.5 ml) y H_2O (1.05 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (35 mg, 0.043 mmol) y la m.r. se purgó de nuevo con N_2 . La m.r. se calentó a 80 °C durante toda la noche. La m.r. se diluyó con EtOAc, se filtró sobre un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (una vez) y con salmuera (3x). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar 0.4g. El residuo se combinó con otro lote (0.1g de reactivo **60** en las mismas condiciones) y se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 40g Merck, gradiente de fase móvil: de 100% DCM a 98% DCM, 2% MeOH, 0.1% NH_4Cl . Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.09 g. El residuo se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: sílice pura esférica 5 μ m 150x30.0mm, gradiente de fase móvil: de $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.2/98/2 a $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0.8/92/8). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el

disolvente. El residuo (0.04 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.023 g de **Co. 227** (rendimiento global: 9%). p.f.: 291°C (DSC).

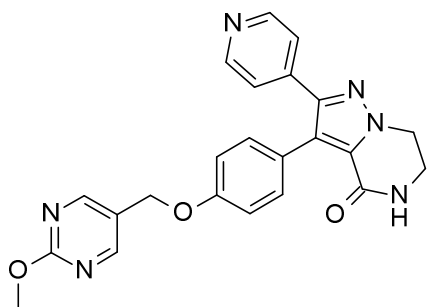


Ejemplo A223: Preparación de Co. 228

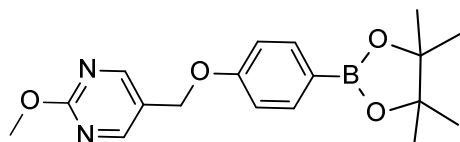
5 Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Co. 197 partiendo de Int. **36** usando 3-(boc-amino)-1-propanol. Rendimiento: 91%; p.f.: 235°C (DSC).

Ejemplo A224: Preparación de Co. 229

10

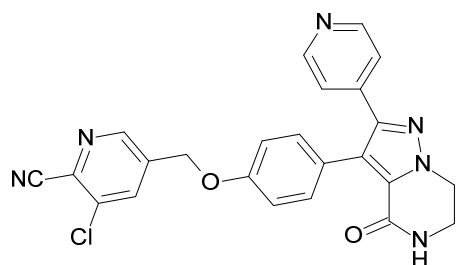


Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Co. 3 partiendo del Int. **4** usando



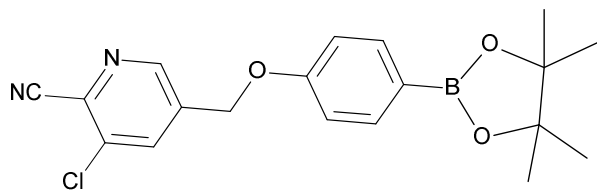
15 el Int. **32** partiendo del Int. **7** usando 2-metoxi-5-pirimidinmetanol). Rendimiento: 53%; p.f.: 248°C (DSC).

Ejemplo A225: Preparación de Co. 230



20

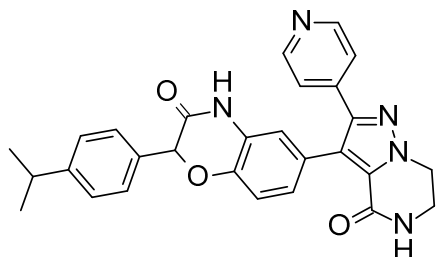
Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Co. 3 partiendo del Int. **4** usando



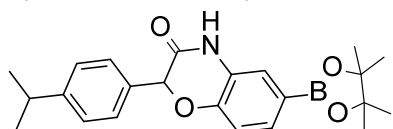
(preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Int. **30** partiendo del Int. **7** usando 3-cloro-5-(hidroximetil)-2-piridincarbonitrilo). Rendimiento: 18%; p.f.: 277°C (DSC).

5

Ejemplo A226: Preparación de Co. 231



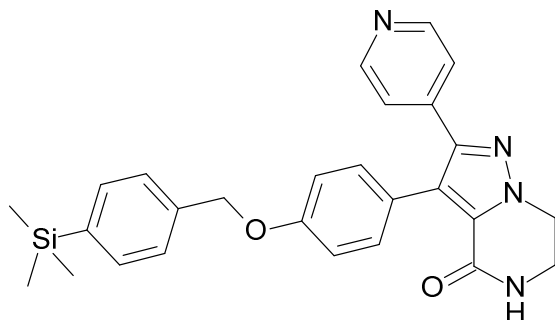
10 Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Co. 226 partiendo del Int. **4** usando



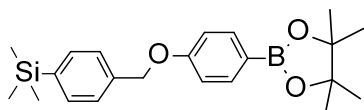
(preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Int. **415** partiendo del Int. **413**). Rendimiento: 53% ; p.f.: 291°C (DSC).

15

Ejemplo A227: Preparación de Co. 232

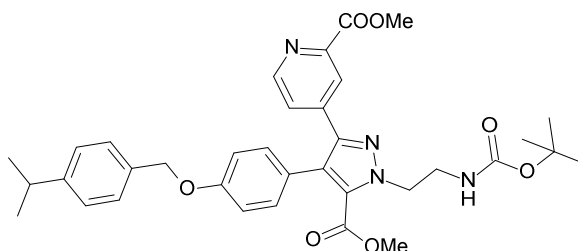


- Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Co. 6 partiendo del Int. **4** usando



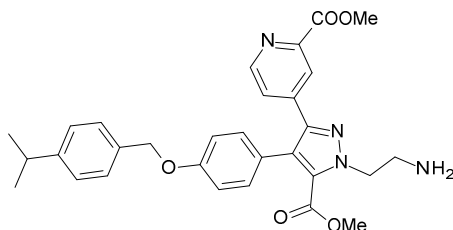
20 partiendo del Int. **7** usando 4-(trimetilsilil)-bencenometanol). Rendimiento: 62%.

Ejemplo A228: Preparación de Co. 233



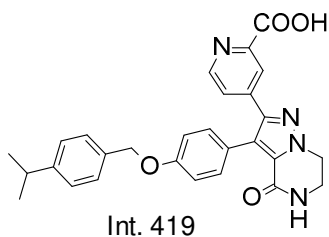
a- **Síntesis de Int. 417:**

Una mezcla de **17** (300 mg, 0.511 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (202 mg, 0.767 mmol) y K_3PO_4 (434 mg, 2.05 mmol) en DME (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se purgó con N_2 . Se añadieron Pd_2dba_3 (23.4 mg, 25.6 μ mol) y $PtBu_3 \cdot BF_4$ (tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio) (14.8 mg, 51.2 μ mol), la mezcla se purgó de nuevo con N_2 y se calentó a 120°C usando un microondas monomodo (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia en el intervalo de 0 a 400 W durante 45 min [tiempo de retención fijo]. La mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo. El residuo (368 mg) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μ m, 24 g Grace, depósito de DCM, fase móvil: heptano 50%, EtOAc 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 210 mg de Int. **417** en forma de un residuo de color blanco (60%).

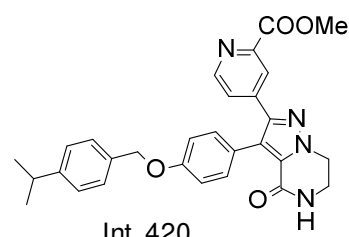


b- **Síntesis de Int. 418:**

A una sol. de **417** (210 mg, 0.327 mmol) en ACN (2.50 ml) se le añadió una sol. ac. de HCl 3N (545 μ l, 1.63 mmol) y la sol. se calentó a 60°C durante 1 h. Después de enfriar hasta t.a., se añadió una mezcla de DCM y una sol. ac. sat. de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 154 mg de Int. **418** en forma de un sólido de color blanco (87%).



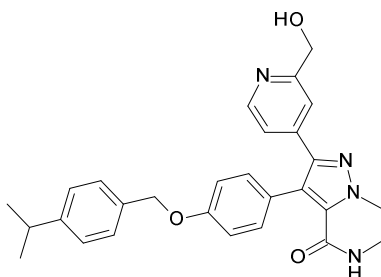
Int. 419



Int. 420

c- **Síntesis de Int. 419 e Int. 420**

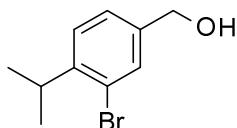
A una sol. de **418** (154 mg, 0.284 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (462 mg, 1.42 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 2h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió con agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 33 mg de un primer lote de Int. **420** en forma de un sólido de color blanco (23%). Se extrajo de nuevo la capa ac. con una mezcla de DCM/MeOH 90/10. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 8 mg de un segundo lote de Int. **420** en forma de un sólido de color blanco (6%). Se acidificó la capa ac. con una sol. ac. 1N de HCl hasta pH 6-7 y se extrajo de nuevo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó al vacío para dar 87 mg de Int. **419** en forma de un sólido de color amarillo pálido (64%).



d- **Síntesis de Co. 233:**

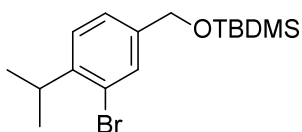
Una sol. de Int. **420** (33 mg, 66.5 μ mol) en THF (2 ml) y MeOH (0.4 ml) se trató con NaBH_4 (15 mg, 399 μ mol) y se agitó a 60°C durante 17 h. La m.r. se vertió en DCM y agua. La capa orgánica se separó. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM/MeOH (95/5). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío para dar 27 mg de **Co. 233** en forma de un sólido de color blanco (87%). p.f.: 232°C (DSC).

Ejemplo A229: Preparación de Co. 234



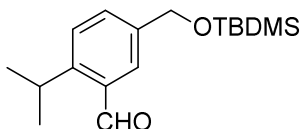
10 a- **Síntesis de Int. 421:**

Se añadió LiAlH_4 (5.52 g, 145 mmol) a una sol. agitada de metil-3-bromo-4-isopropilbenzoato (34.0 g; 132 mmol) en THF (600 ml) a -20°C. La m.r. se agitó a -20°C durante 2h. Después, se inactivó la m.r. con 5.26 ml de H_2O , 5.52 ml de NaOH 3N y 16 ml de H_2O . Se filtró la mezcla y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para dar 20.0 g de Int. **421** en forma de un aceite de color amarillo (66%).



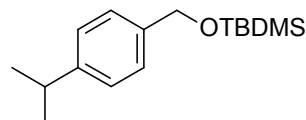
b- **Síntesis de Int. 422:**

Se añadió terc-butildimetilsilicloruro (15.8 g, 105 mmol) a una sol. de **421** (20.0 g, 87.3 mmol) e imidazol (8.91 g, 131 mmol) en DCM (400 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 18h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua después con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este residuo (29.85 g) se purificó mediante LC prep. (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μm 450g MATREX, fase móvil: 100% heptano). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 15.0 g de Int. **422** en forma de un sólido de color blanco. Se usó el producto sin purificación adicional en el siguiente paso.



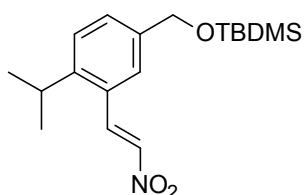
c- **Síntesis de Int. 423:**

y **424:**



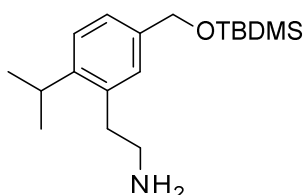
Se añadió *t*-butil litio 1.6M en pentano (7 ml, 11.2 mmol) a una sol. agitada en atmósfera de N_2 de **422** (2.00 g; 3.50 mol) en THF seco (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, y después se añadió DMF (3.8 ml, 51.7 mmol) a -78°C. La m.r. se agitó a -78 °C hasta t.a. durante 18h, y después se inactivó con agua. Se añadió DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 2.00 g de una mezcla de Int. **423** e Int. **424** (423/424 = 2/1) en forma de un aceite de color amarillo. Esta mezcla se usó sin purificación adicional para la etapa siguiente.

35



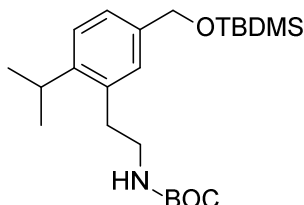
d- **Síntesis de Int. 425:**

5 Se añadió AcONH_4 (316 mg, 4.10 mmol) a una sol. agitada de una mezcla de **423** y **424** (2.00 g, 6.84 mmol) en $\text{CH}_3\text{-NO}_2$ (517 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 18h. La m.r. se inactivó con agua y se añadió DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite de color naranja. Este residuo (1.8 g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g, MERCK, fase móvil: de heptano 100 % a heptano 95%, EtOAc 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 750 mg de Int. **425** en forma de un aceite de color amarillo (33%).



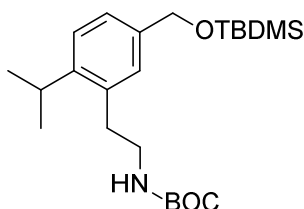
10 e- **Síntesis de Int. 426:**

15 Se añadió LiAlH_4 (283 mg, 7.45 mmol) a una sol. agitada de **425** (1.0 g, 2.98 mmol) en Et_2O (30 ml) a 0°C y la sol. se agitó a 0°C durante 1h. Se añadió a la sol. 280 μl de H_2O , 280 μl de una sol. ac. de NaOH 3N y 840 μl de H_2O . Se filtró el precipitado y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este residuo (0.9 g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g, MERCK, fase móvil: de DCM 100 % a DCM 80%, $\text{MeOH}(10\%\text{NH}_3)$ 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 250 mg de Int. **426** en forma de un aceite incoloro.



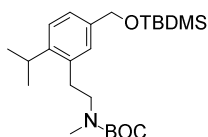
20 f- **Síntesis de Int. 427:**

25 Se añadieron Boc_2O (266 mg, 1.22 mmol), Et_3N (0.169 ml, 1.219 mmol) y DMAP (10 mg, 81.3 μmol) a una sol. agitada de **426** (250 mg, 0.813 mmol) en ACN (4 ml) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 72h y la sol. se diluyó en DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una sol. ac. de HCl 1N y una sol. ac. de NaHCO_3 sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar 210 mg de Int. **427** (63%).

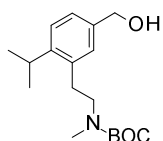


g- **Síntesis de Int. 427 (alternativa):**

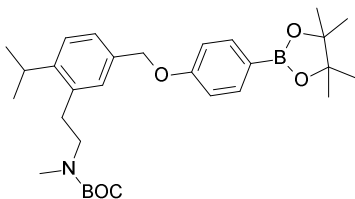
30 Una suspensión de Int. **422** (1.0 g, 2.91 mmol), terc-butyl-2-N(2-trifluoroboranil)etilcarbamato de potasio (951 mg, 3.79 mmol), Cs_2CO_3 (2.85 g, 8.74 mmol) en tolueno (15 ml) y H_2O (5 ml) se purgó cuidadosamente con N_2 . Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 mg, 146 μmol) y S-Phos (136 mg, 291 μmol) a la mezcla. La m.r. se purgó de nuevo con N_2 y se agitó a 110°C durante 17 h. Después de diluirla en EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC prep. (SiOH esférica 30 μm , 40 g, Interchim, carga seca, gradiente de fase móvil: de heptano 100% a heptano 80%, EtOAc 20%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 650 mg de Int. **427** en forma de un aceite incoloro (55%).

h- **Síntesis de Int. 428:**

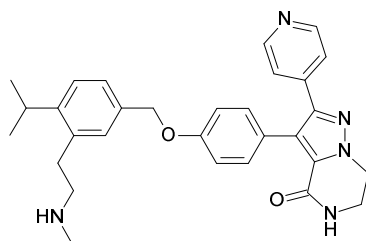
- 5 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (650 mg, 16.3 mmol) a una mezcla de **427** (4.44 g, 10.9 mmol) en THF (40 ml) a 0°C. La m.r. se agitó a t.a. durante 30 min. Entonces se añadió MeI (1.4 ml, 21.8 mmol) a la sol. y se agitó la mezcla a t.a. durante 18h. La sol. se diluyó en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 4.30 g de Int. **428** en forma de un aceite de color rojo (94%).

i- **Síntesis de Int. 429:**

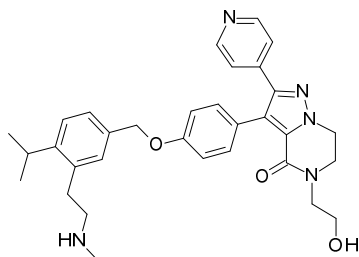
- 10 Una sol. de TBAF 1M en THF (20.4 ml, 20.4 mmol) se añadió a una mezcla de **428** (4.30 g, 10.2 mmol) en THF (50 ml) y se agitó la m.r. durante 17h a t.a. La sol. se diluyó en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite de color rojo. Este aceite (4.71 g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm, 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de EtOAc 20%, heptano 80% a EtOAc 50%, heptano 50%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente para dar 2.50 g de Int. **429** en forma de una goma de color blanco.
- 15

j- **Síntesis de Int. 430:**

- 20 Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el Int. **30** partiendo del Int. **7** usando el Int. **429** (60%).

k- **Síntesis de Co. 234:**

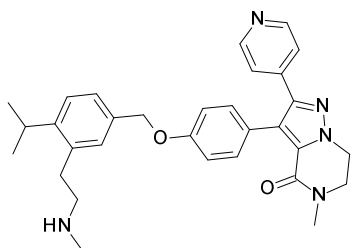
- 25 Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el **Co. 31** partiendo del Int. **4** usando el Int. **430**. Rendimiento: 57%; p.f.: 166°C y 200°C (polimorfo, DSC).

Ejemplo A230: Preparación de Co. 235

30 -

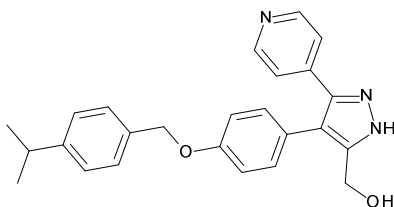
Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el **Co. 31** partiendo del Int. **28** usando el Int. **430**. Rendimiento: 56%.

5 Ejemplo A231: Preparación de Co. 236



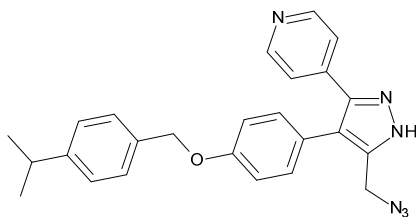
10 Preparado usando un protocolo de reacción análogo al descrito para el **Co. 31**, partiendo del Int. **98** usando el Int. **430**. Rendimiento: 62%.

Ejemplo A232: Preparación de Co. 237



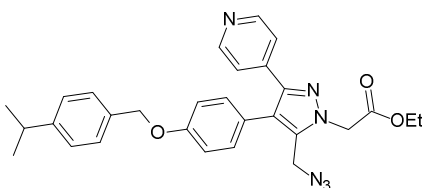
15 **a- Síntesis de Int. 431:**

Se añadió LiAlH_4 (0.172 g, 1.36 mmol) en porciones a una sol. de **11** (1.00 g, 2.26 mmol) en THF (23 ml) a 0°C en atmósfera de Ar. La sol. resultante se agitó a t.a. durante 3 días. La m.r. se inactivó añadiendo EtOAc seguido de H_2O . La capa orgánica se lavó con "sales de rochelle" y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Este residuo (0.803 g) se trituró en MeOH y se filtró para dar 0.755 g de un sólido de color amarillo. Este segundo residuo se coevaporó con DCM y se secó al vacío para dar 0.665 g de Int. **431** en forma de un sólido de color blanquecino (73%).



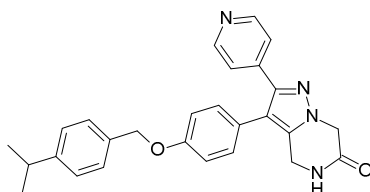
25 **b- Síntesis de Int. 432:**

A una suspensión de **431** (0.665 g, 1.66 mmol) en THF (10 ml) a t.a. en atmósfera de Ar se le añadió difenilfosforilazida (0.400 ml, 1.83 mmol) y DBU (0.297 ml, 1.99 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18h. Se añadió una cantidad adicional de difenilfosforilazida (0.200 ml, 0.916 mmol) y DBU (0.150 ml, 1.00 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 3h. La m.r. se inactivó añadiendo una sol. ac. sat. de NaHCO_3 (30 ml). Se extrajo la capa ac. dos veces con EtOAc (2x 30 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad para dar una goma de color amarillo. Este residuo (1.26 g) se purificó mediante LC prep. (SiOH irregular 15-40 μm , gradiente de fase móvil: de DCM 98%, MeOH 2% a DCM 95%, MeOH 5%). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.370 g de Int. **432** en forma de un sólido de color blanquecino (52%).



35 **c- Síntesis de Int. 433:**

5 A una sol. de **432** (347 mg, 0.817 mmol) y K_2CO_3 (249 mg, 1.80 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió etilbromoacetato (0.108 ml, 0.981 mmol) a t.a. La m.r. se agitó a t.a. durante 18h. Después, se diluyó la mezcla en bruto con EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido viscoso de color naranja. Este residuo (0.43g) se purificó mediante LC prep. (SiOH regular 50 μ m, carga líquida, 24g Grace, DCM 100 % a DCM 30% EtOAc 70%) para dar 247 mg de Int. **433** en forma de un sólido de color crema (66%).



10 d- **Síntesis de Co. 237:**

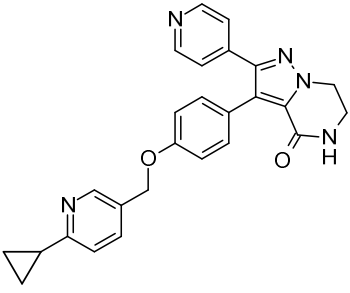
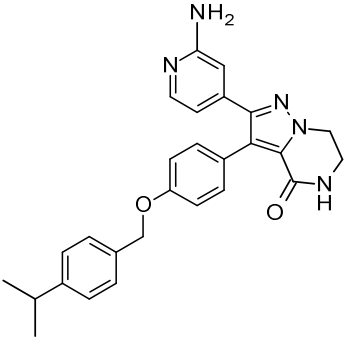
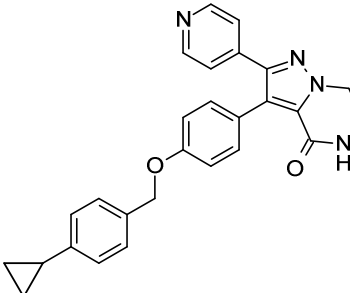
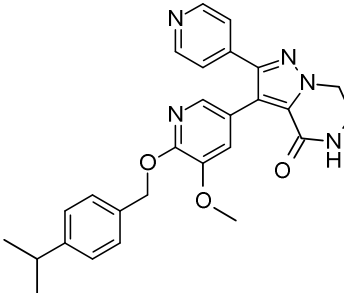
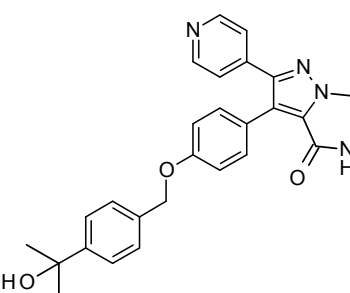
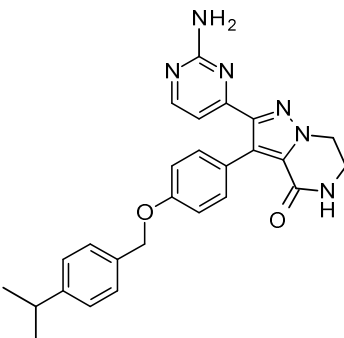
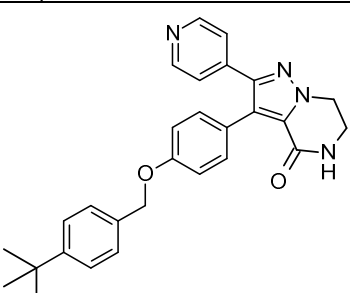
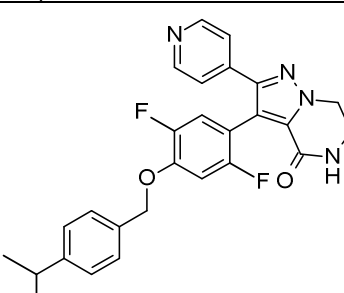
10 A una sol. agitada de **433** (254 mg, 0.497 mmol) en EtOH (8 ml) se le añadió níquel Raney (29 mg, 0.497 mmol) a t.a. La m.r. se hidrogenó a t.a. a presión atmosférica durante 1h. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de Celite® que se lavó con EtOH. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo (0.185 g) se diluyó en EtOH (3ml) y EtOAc (3 ml), y se añadió una cantidad extra de níquel Raney (555 mg, 9.45 mmol). La m.r. se hidrogenó a t.a. a presión atmosférica durante 2h. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de Celite® que se lavó con DCM y EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo (0.130 g) se trituró en Et_2O , y se retiró el disolvente. El sólido se secó al vacío para dar 105 mg de **Co. 237** en forma de un sólido de color blanco (48%). p.f.: 281 °C (DSC).

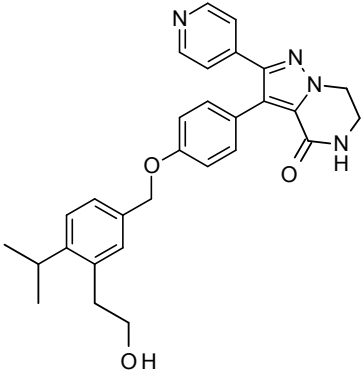
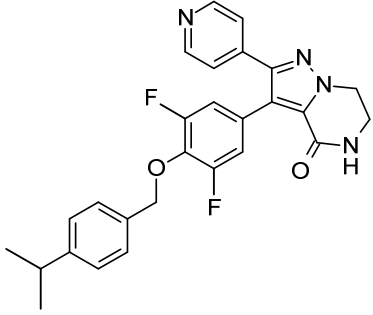
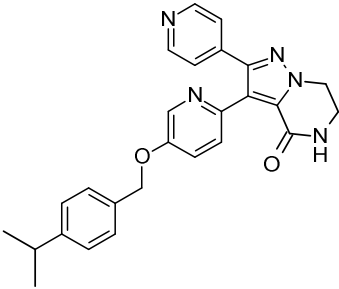
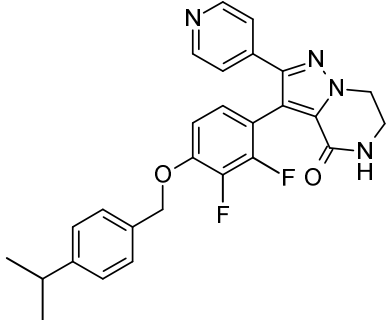
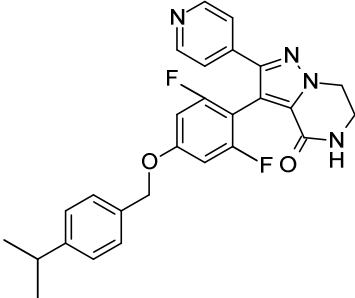
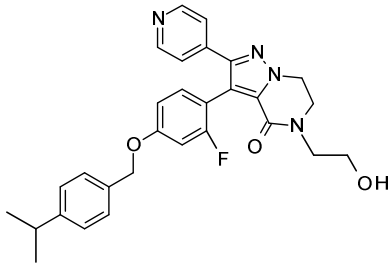
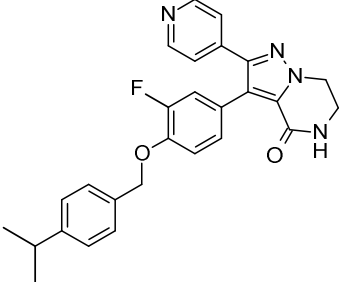
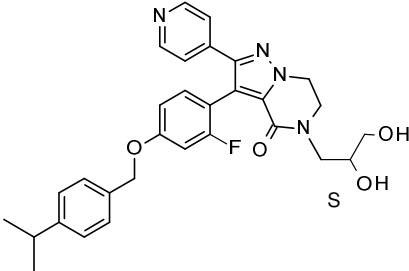
15 Se han preparado los compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación. Los valores de la estequiometría salina o contenido ácido en los compuestos tal como se proporcionan en el presente documento, son los obtenidos experimentalmente y pueden variar dependiendo del método analítico usado (para el compuesto 210, se usó 1H NMR; y para el compuesto 59a, se usó 1H NMR y análisis elemental).

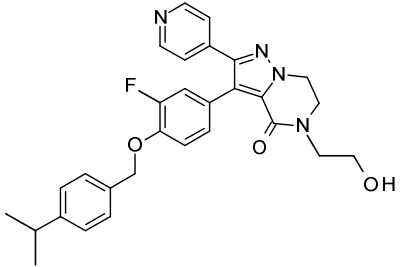
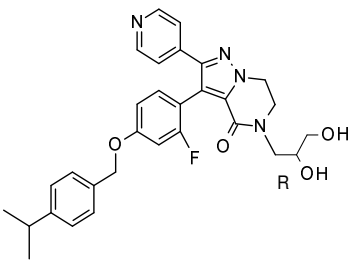
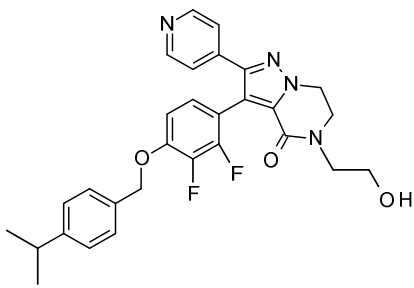
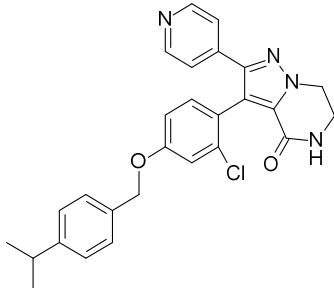
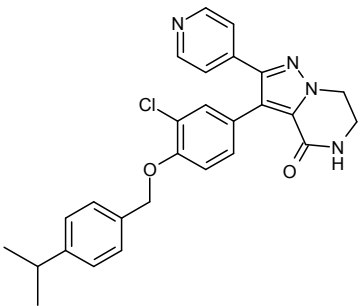
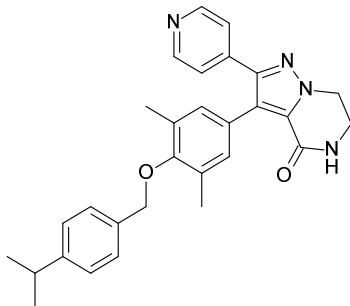
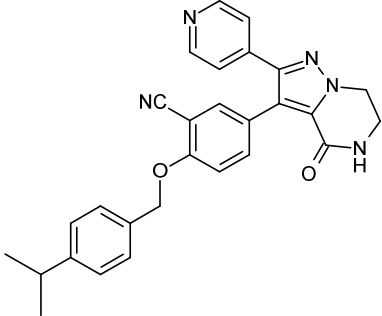
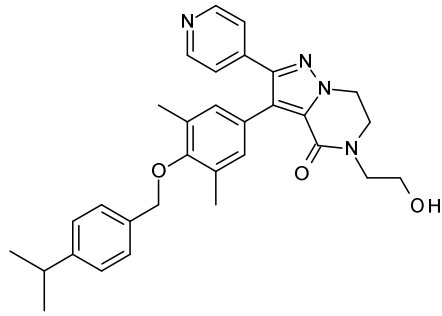
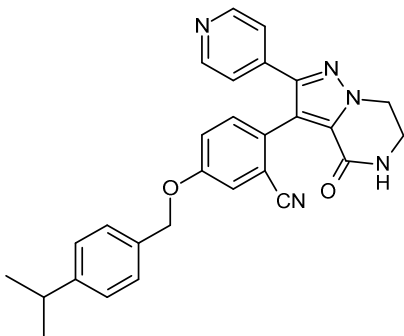
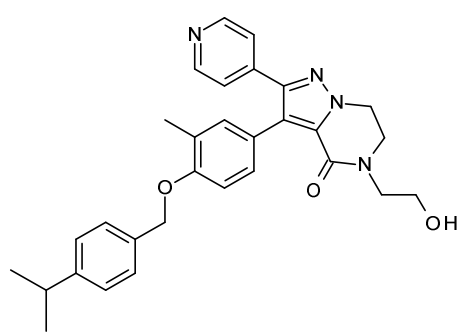
25 En los casos en los que no se indique ninguna forma salina, el compuesto se obtuvo como una base libre. Las formas salinas de las bases libres pueden obtenerse fácilmente usando procedimientos típicos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto 1 (base libre) se convirtió en una sal de HCl, una sal de metanosulfonato y una sal de sulfato.

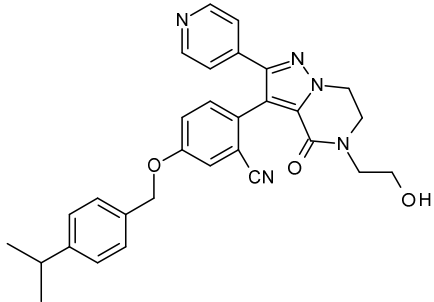
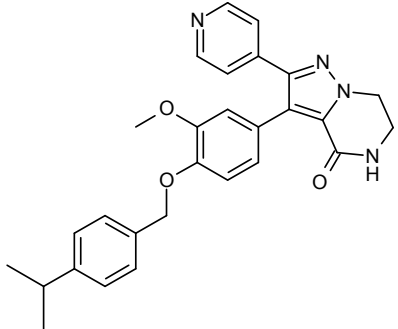
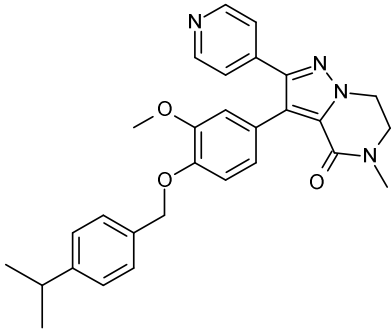
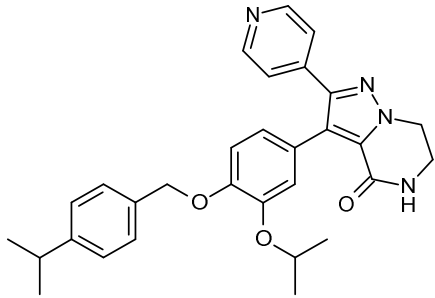
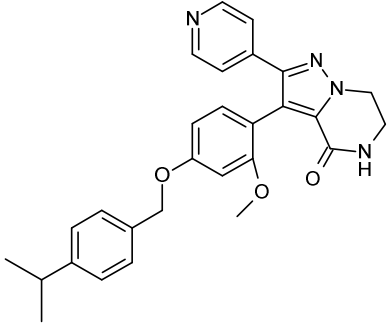
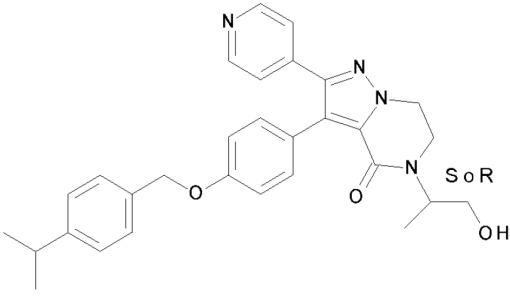
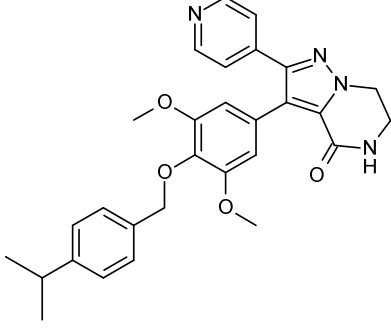
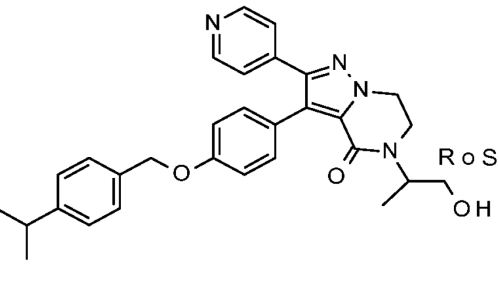
Tabla 1: Compuestos

| | |
|------------------------------------|-------------------------|
| | |
| Compuesto 1; Método A1/A2/A3/A4/A5 | Compuesto 5; Método A10 |
| | |
| Compuesto 2; Método A6/A7/A56 | Compuesto 6; Método A11 |

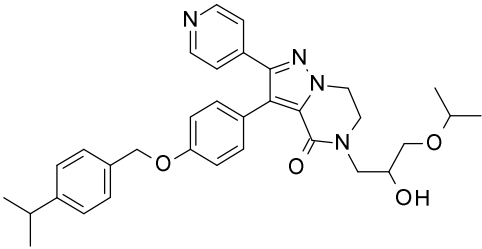
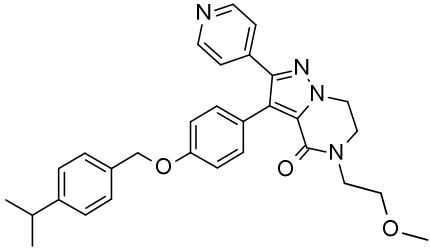
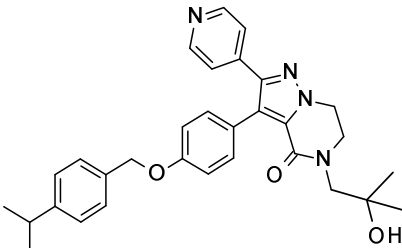
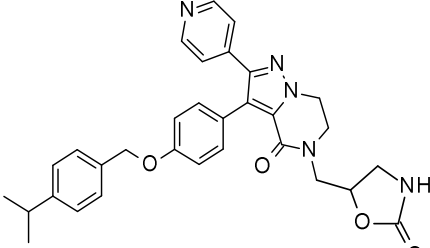
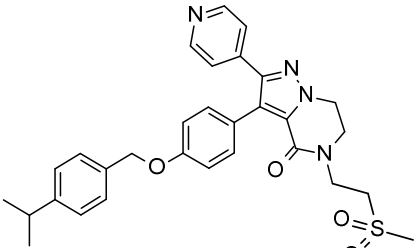
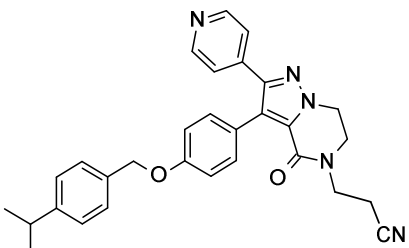
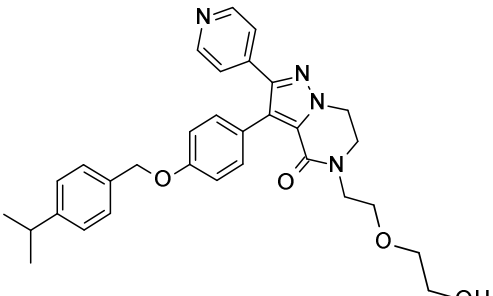
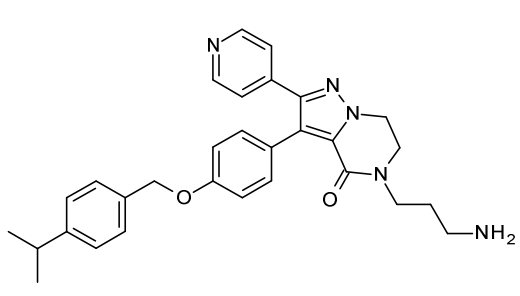
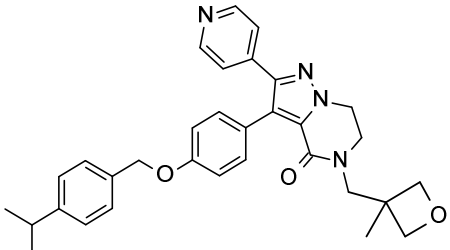
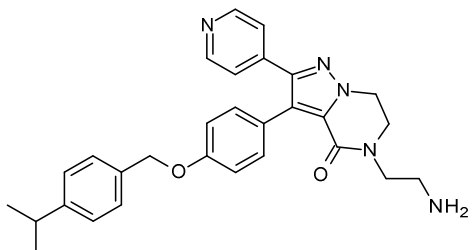
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 3; Método A8 | Compuesto 7; Método A12 |
|  |  |
| Compuesto 4; Método A9 | Compuesto 8; Método A13 |
|  |  |
| Compuesto 9; Método A14 | Compuesto 13; Método A18 |
|  |  |
| Compuesto 10; Método A15 | Compuesto 14; Método A19 |

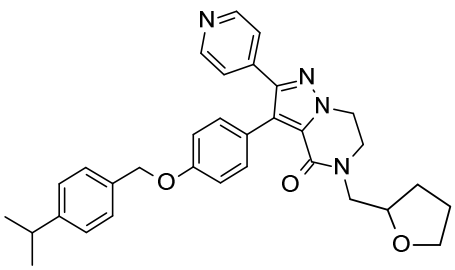
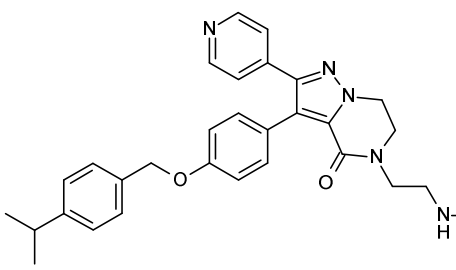
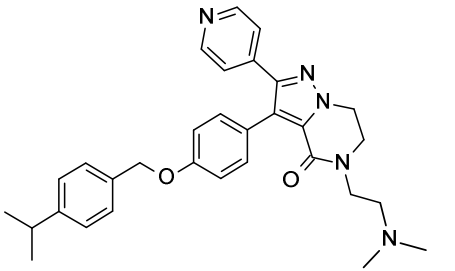
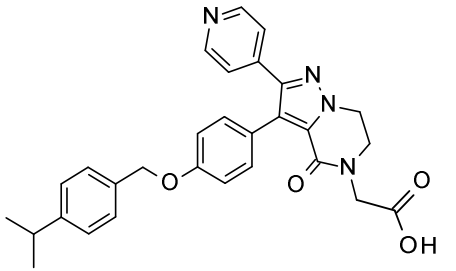
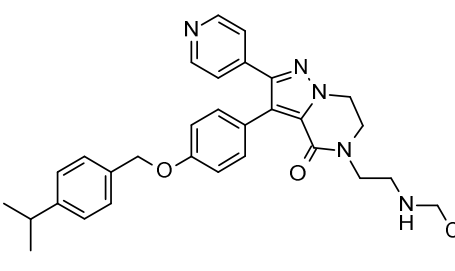
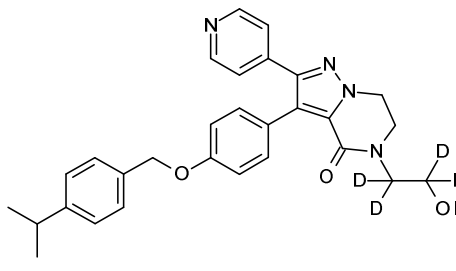
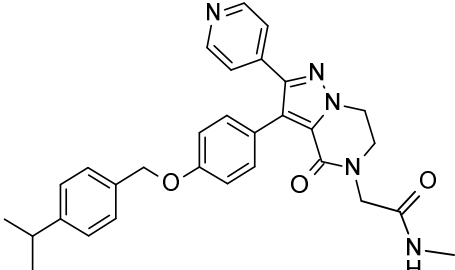
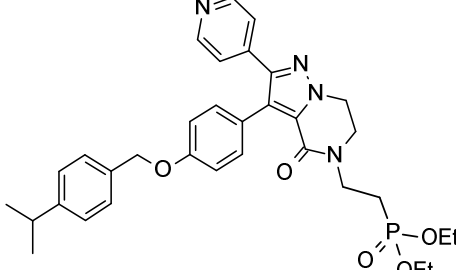
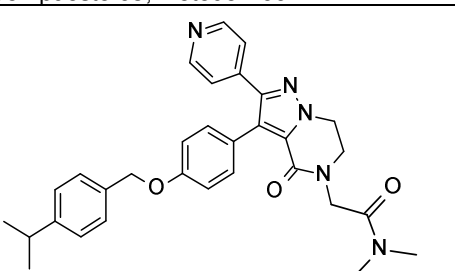
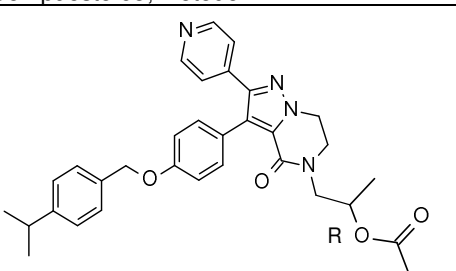
| | |
|---|--|
|  |  |
| <p>Compuesto 11; Método A16</p> | <p>Compuesto 15; Método A20</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 12; Método A17</p> | <p>Compuesto 16; Método 21</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 17; Método A22</p> | <p>Compuesto 21; Método A26</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 18; Método A23</p> | <p>Compuesto 22; Método A27</p> |

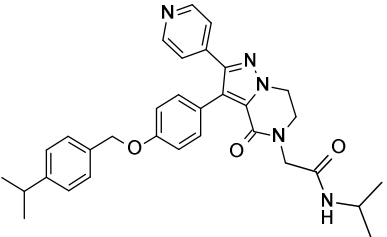
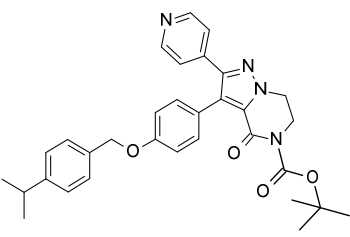
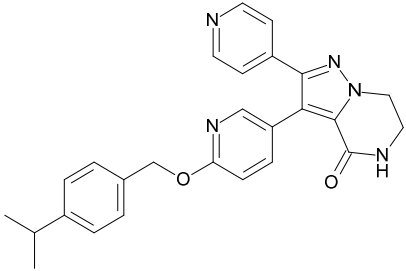
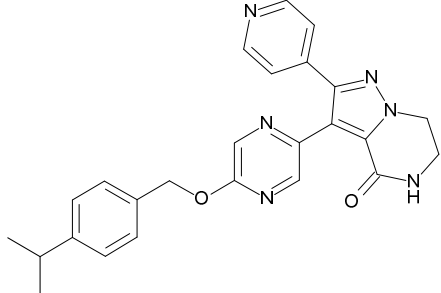
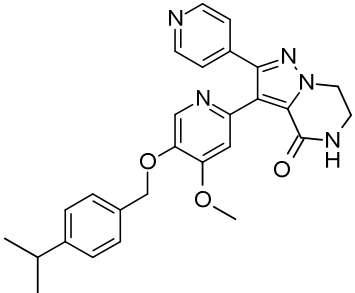
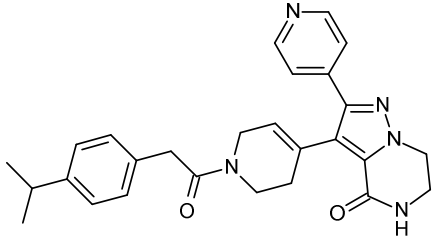
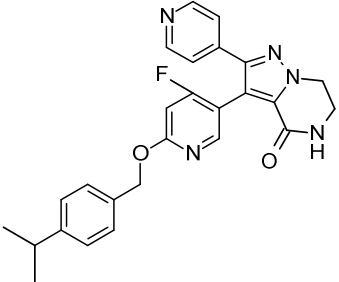
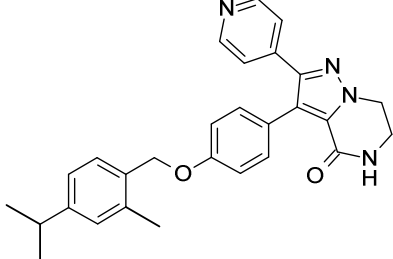
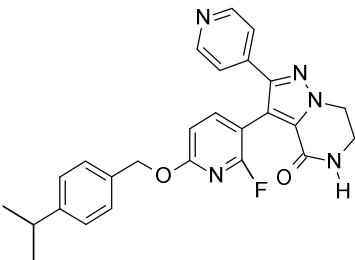
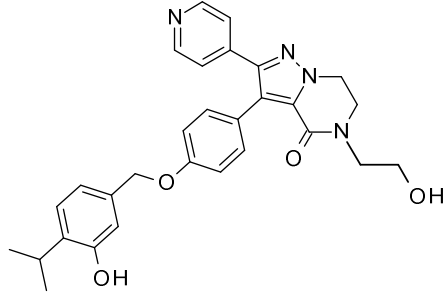
| | |
|---|--|
|  |  |
| <p>Compuesto 19; Método A24</p> | <p>Compuesto 23; Método A28</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 20; Método A25</p> | <p>Compuesto 24; Método A29</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 25; Método A30</p> | <p>Compuesto 29; Método A34</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 26; Método A31</p> | <p>Compuesto 30; Método A35</p> |
|  |  |

| | |
|---|--|
| Compuesto 27; Método A32 | Compuesto 31; Método A36 |
|  |  |
| Compuesto 28; Método A33 | Compuesto 32; Método A37 |
|  |  |
| Compuesto 33; Método A38 | Compuesto 37; Método A42 |
|  |  |
| Compuesto 34; Método A39 | Compuesto 38; Método A43 |
|  |  |
| Compuesto 35; Método A40 | Compuesto 39; Método A43 |

| | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| | |
| <p>Compuesto 36; Método A1</p> | <p>Compuesto 40; Método A44</p> |
| | <p>R o S</p> |
| <p>Compuesto 41; Método A45</p> | <p>Compuesto 46; Método A50</p> |
| | <p>S o R OH</p> |
| <p>Compuesto 42; Método A46</p> | <p>Compuesto 47; Método A50</p> |
| | |
| <p>Compuesto 43; Método A47</p> | <p>Compuesto 48; Método A51</p> |
| | |
| <p>Compuesto 44; Método A48</p> | <p>Compuesto 49; Método A52</p> |

| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 45; Método A49 | Compuesto 50; Método A53 |
|  |  |
| Compuesto 51; Método A54 | Compuesto 56; Método A59 |
|  |  |
| Compuesto 52; Método A55 | Compuesto 57; Método A60 |
|  |  |
| Compuesto 53; Método A56 | Compuesto 58; Método A61 |
|  |  |
| Compuesto 54; Método A57 | Compuesto 59; Método A62 |

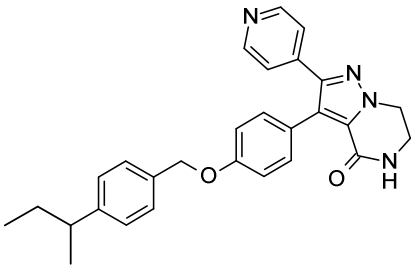
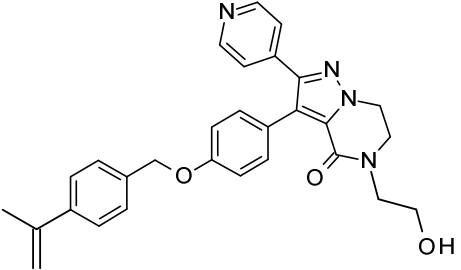
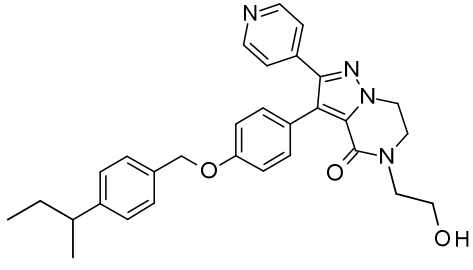
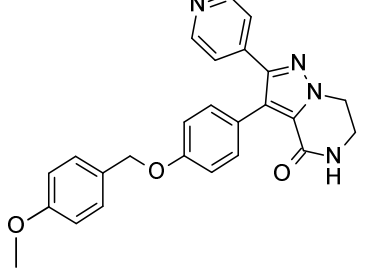
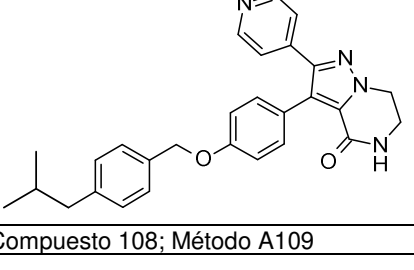
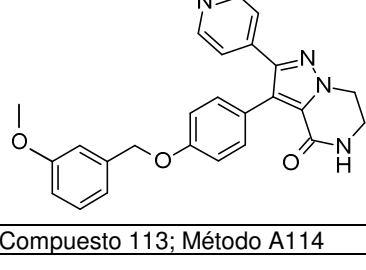
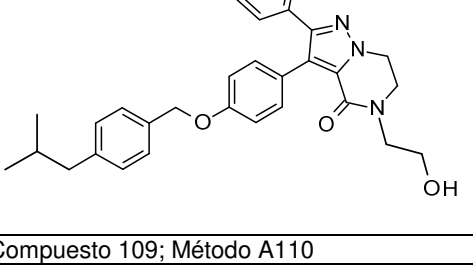
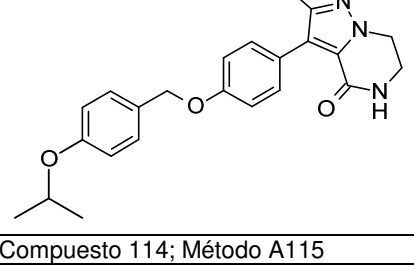
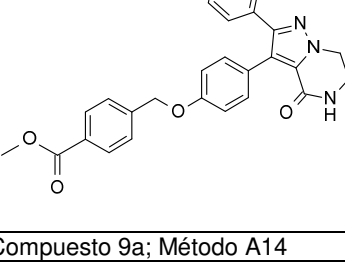
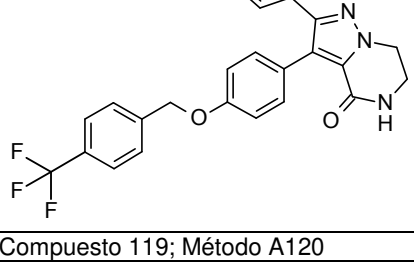
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 55; Método A58 | Compuesto 60; Método A63 |
|  |  |
| Compuesto 61; Método A64 | Compuesto 66; Método A69 |
|  |  |
| Compuesto 62; Método A65 | Compuesto 67; Método A70 |
|  |  |
| Compuesto 63; Método A66 | Compuesto 68; Método A71 |
|  |  |
| Compuesto 64; Método A67 | Compuesto 69; Método A72 |

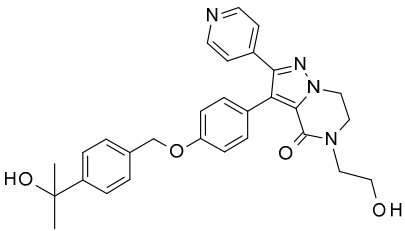
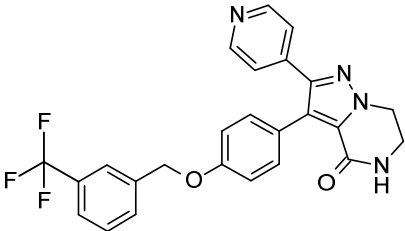
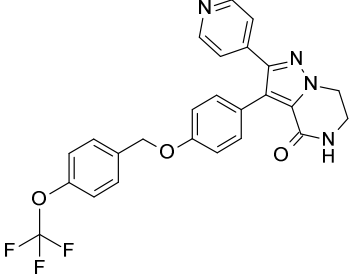
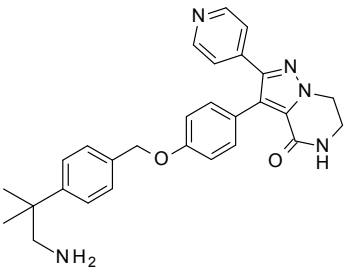
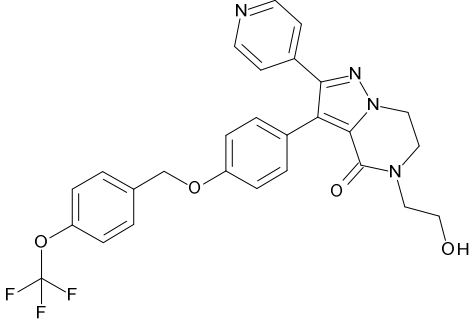
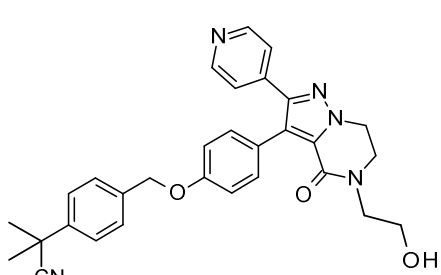
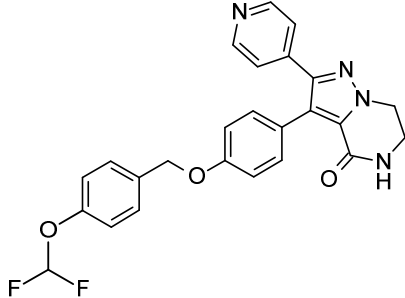
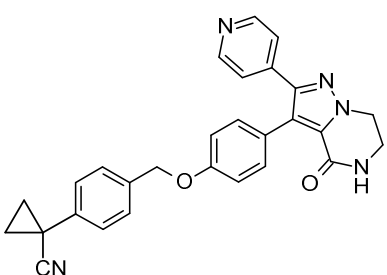
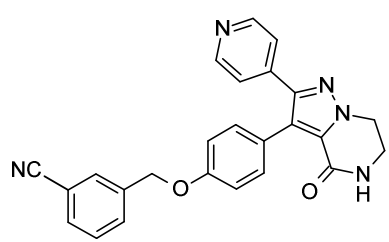
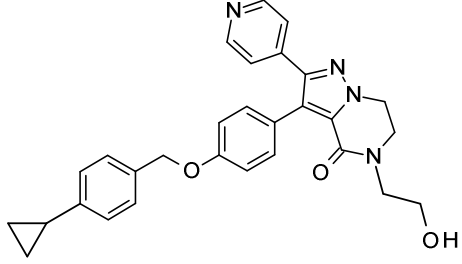
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 65; Método A68 | Compuesto 70; Método A5.b |
|  |  |
| Compuesto 71; Método A73 | Compuesto 76; Método A78 |
|  |  |
| Compuesto 72; Método A74 | Compuesto 77; Método A79 |
|  |  |
| Compuesto 73; Método A75 | Compuesto 78; Método A80 |
|  |  |
| Compuesto 74; Método A76 | Compuesto 79; Método A81 |

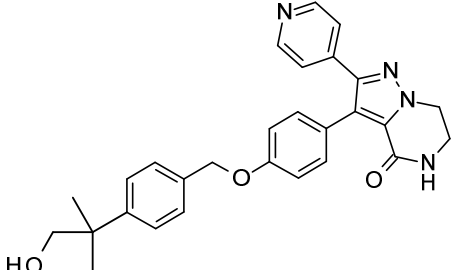
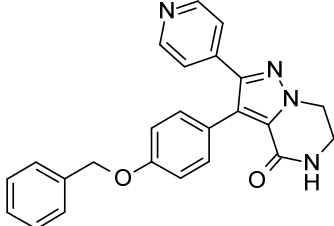
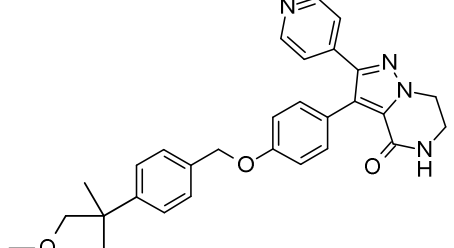
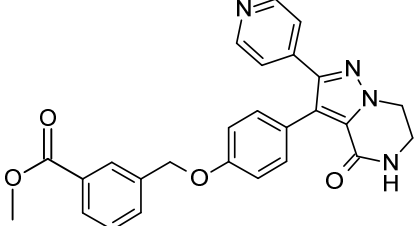
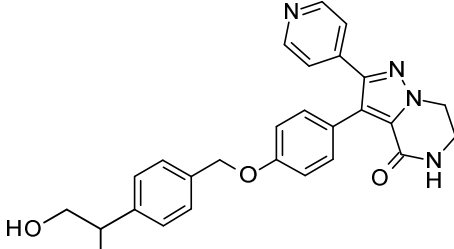
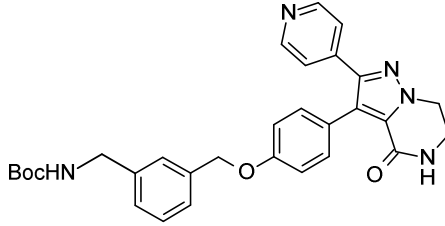
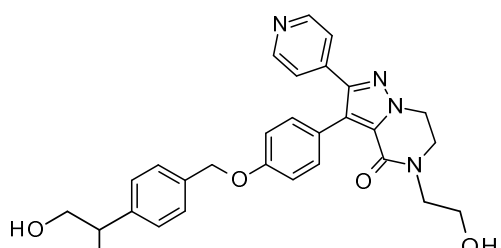
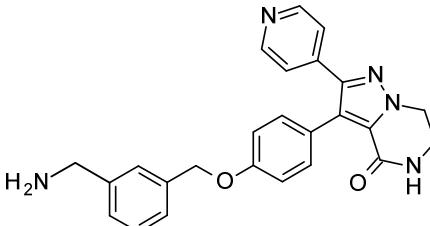
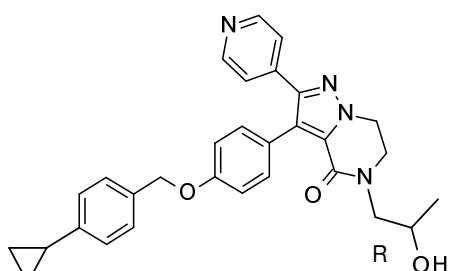
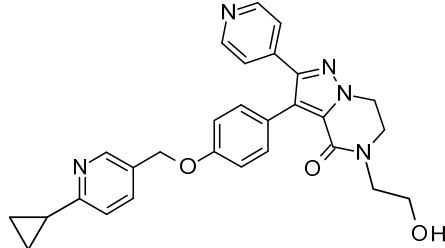
| | |
|--------------------------|--------------------------|
| | |
| Compuesto 75; Método A77 | Compuesto 80; Método A82 |
| | |
| Compuesto 81; Método A83 | Compuesto 85; Método A87 |
| | |
| Compuesto 82; Método A84 | Compuesto 86; Método A87 |
| | |
| Compuesto 83; Método A85 | Compuesto 87; Método A88 |
| | |
| Compuesto 84; Método A86 | Compuesto 88; Método A89 |

| | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| | |
| <p>Compuesto 89; Método A90</p> | <p>Compuesto 93; Método A94</p> |
| | |
| <p>Compuesto 90; Método A91</p> | <p>Compuesto 94; Método A95</p> |
| | |
| <p>Compuesto 91; Método A92</p> | <p>Compuesto 95; Método A96</p> |
| | |
| <p>Compuesto 92; Método A93</p> | <p>Compuesto 96; Método A97</p> |

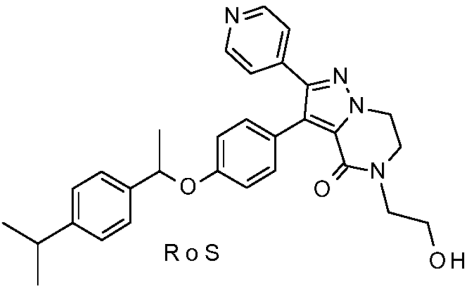
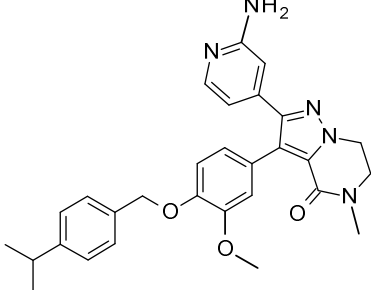
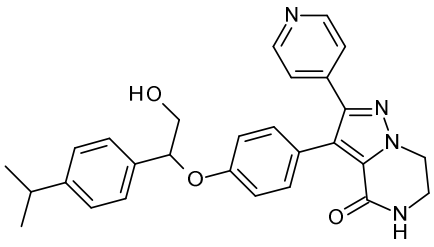
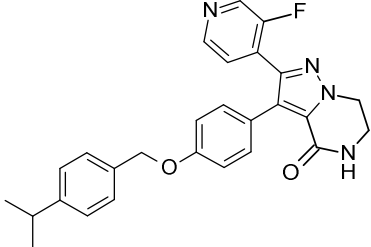
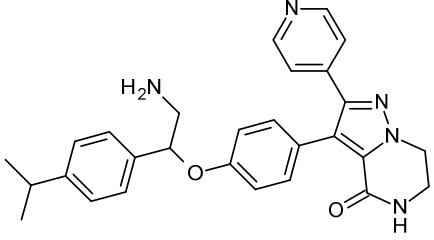
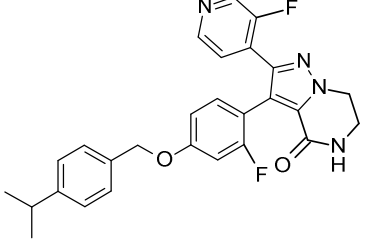
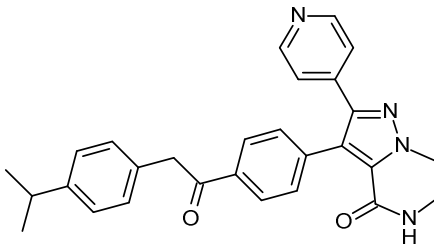
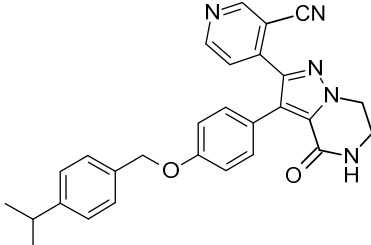
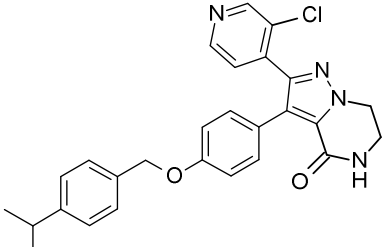
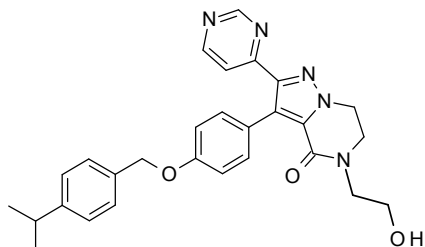
| | |
|----------------------------|----------------------------|
| | |
| Compuesto 97; Método A98 | Compuesto 102; Método A103 |
| | |
| Compuesto 98; Método A99 | Compuesto 103; Método A104 |
| | |
| Compuesto 99; Método A100 | Compuesto 104; Método A105 |
| | |
| Compuesto 100; Método A101 | Compuesto 105; Método A106 |
| | |
| Compuesto 101; Método A102 | Compuesto 110; Método A111 |

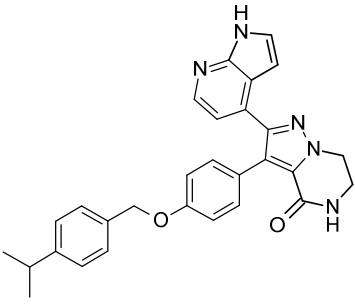
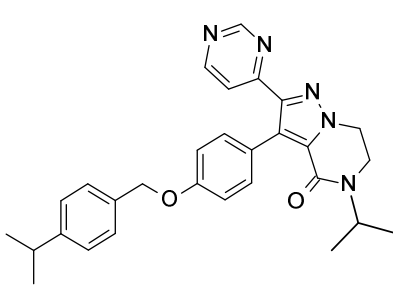
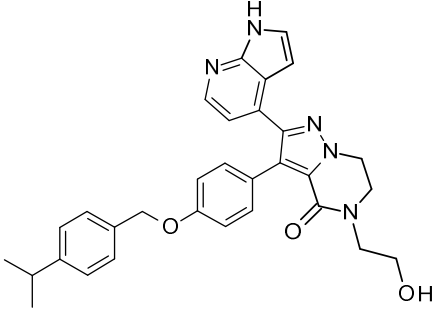
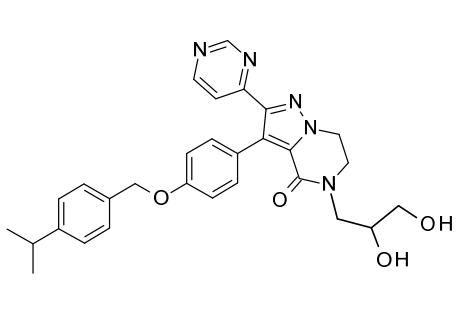
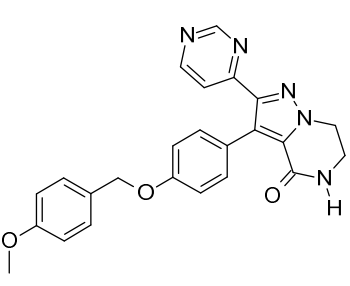
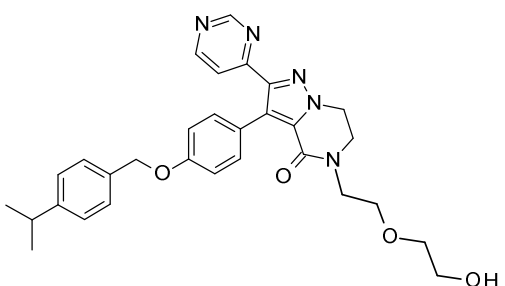
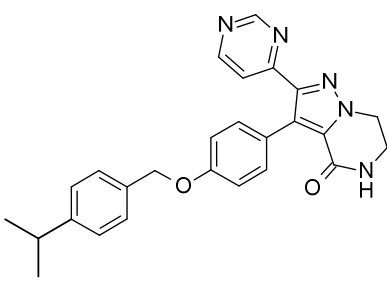
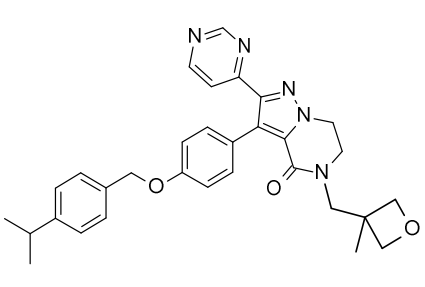
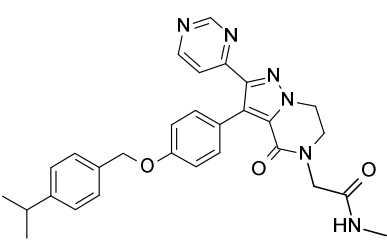
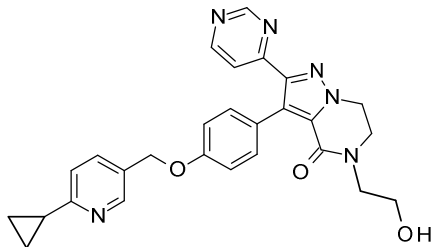
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 106; Método A107 | Compuesto 111; Método A112 |
|  |  |
| Compuesto 107; Método A108 | Compuesto 112; Método A113 |
|  |  |
| Compuesto 108; Método A109 | Compuesto 113; Método A114 |
|  |  |
| Compuesto 109; Método A110 | Compuesto 114; Método A115 |
|  |  |
| Compuesto 9a; Método A14 | Compuesto 119; Método A120 |

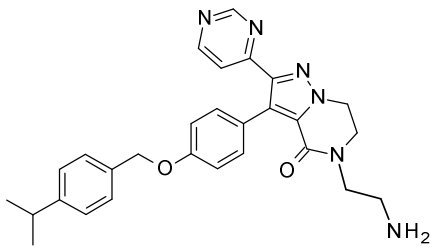
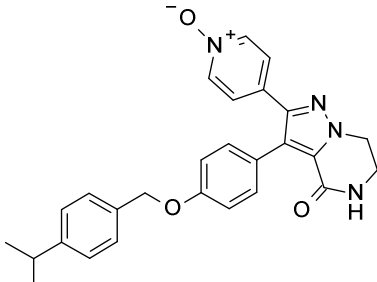
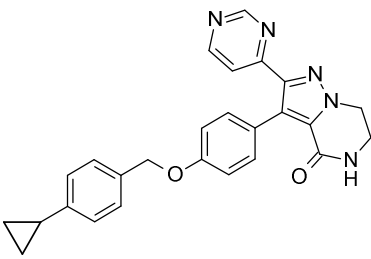
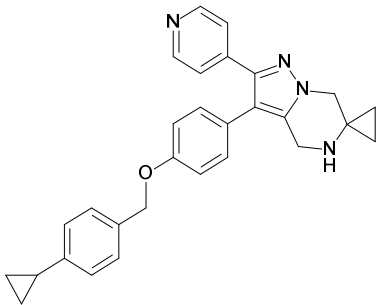
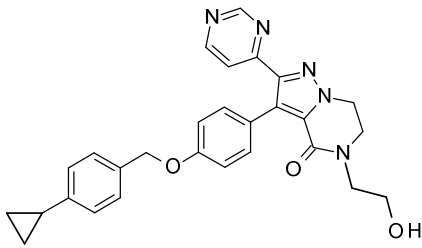
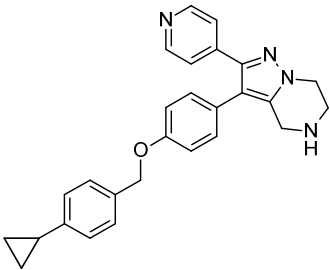
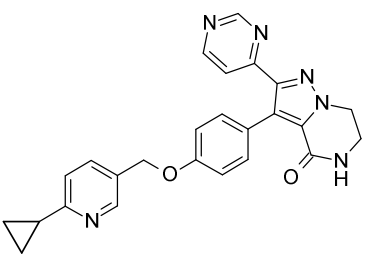
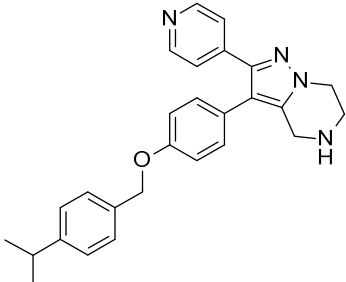
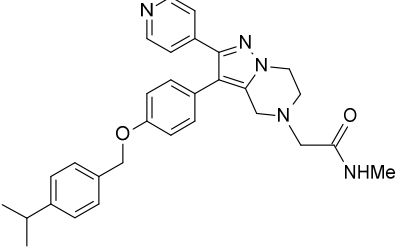
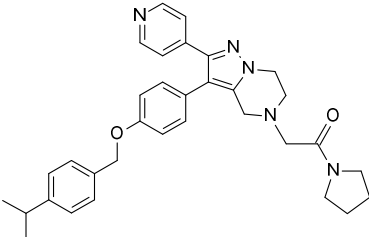
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 115; Método A116 | Compuesto 120; Método A121 |
|  |  |
| Compuesto 116; Método A117 | Compuesto 121; Método A122 |
|  |  |
| Compuesto 117; Método A118 | Compuesto 122; Método A123 |
|  |  |
| Compuesto 118; Método A119 | Compuesto 123; Método A124 |
|  |  |
| Compuesto 124; Método A125 | Compuesto 129; Método A130 |

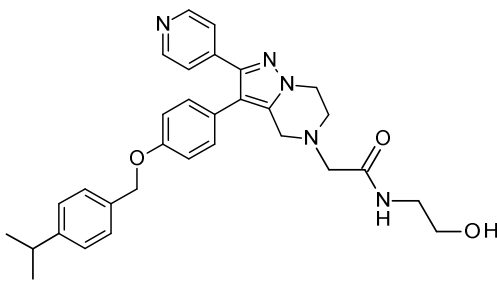
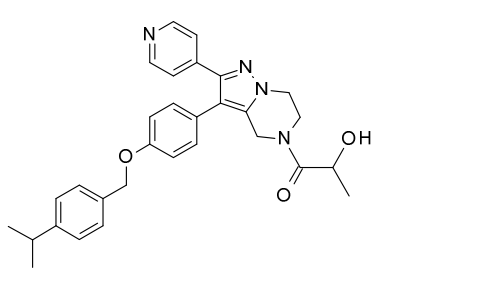
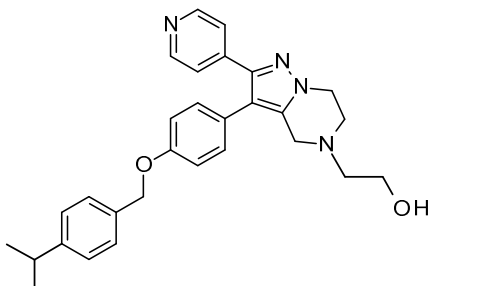
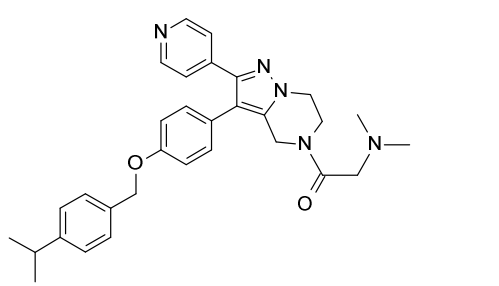
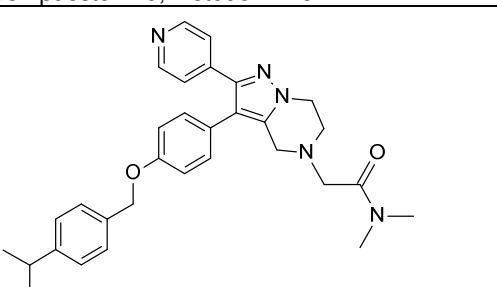
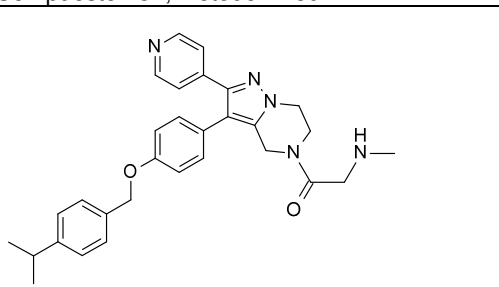
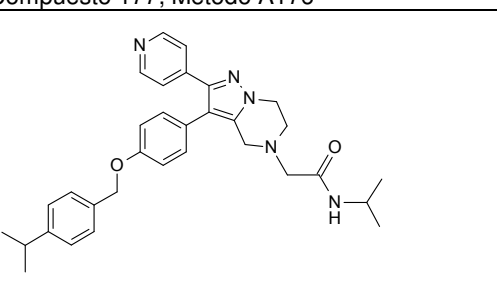
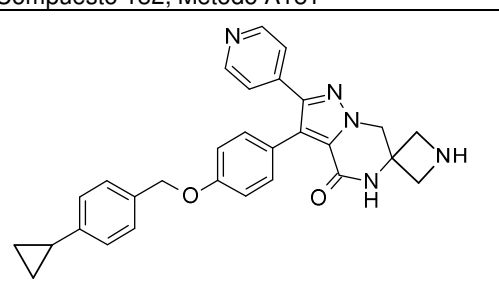
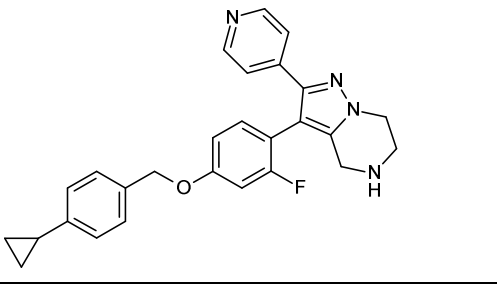
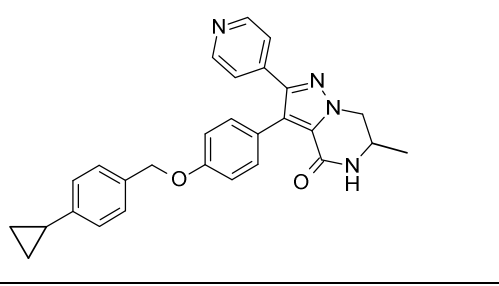
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 125; Método A126 | Compuesto 130; Método A131 |
|  |  |
| Compuesto 126; Método A127 | Compuesto 131; Método A132 |
|  |  |
| Compuesto 127; Método A128 | Compuesto 132; Método A133 |
|  |  |
| Compuesto 128; Método A129 | Compuesto 133; Método A133 |
|  |  |
| Compuesto 134; Método A134 | Compuesto 139; Método A139 |

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | |
| <p>Compuesto 135; Método A135</p> | <p>Compuesto 140; Método A140</p> |
| | |
| <p>Compuesto 136; Método A136</p> | <p>Compuesto 141; Método A141</p> |
| | |
| <p>Compuesto 137; Método A137</p> | <p>Compuesto 142; Método A142</p> |
| | |
| <p>Compuesto 138; Método A138</p> | <p>Compuesto 143; Método A143</p> |
| | |
| <p>Compuesto 144; Método A144</p> | <p>Compuesto 149; Método A148</p> |

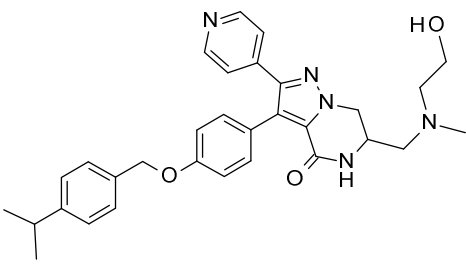
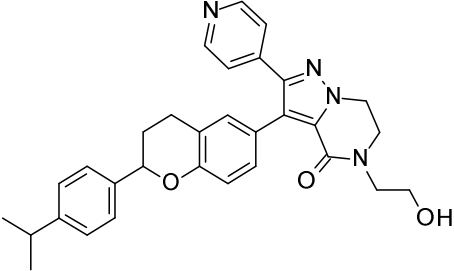
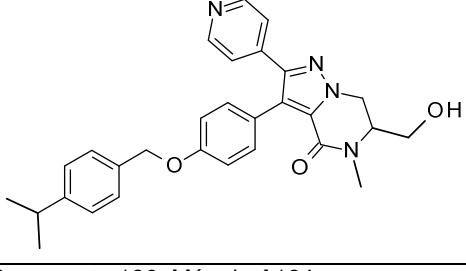
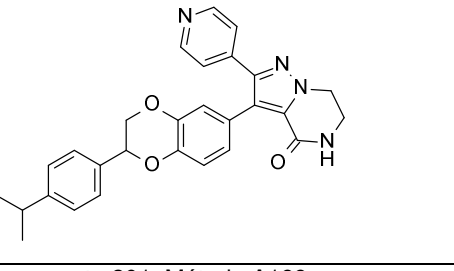
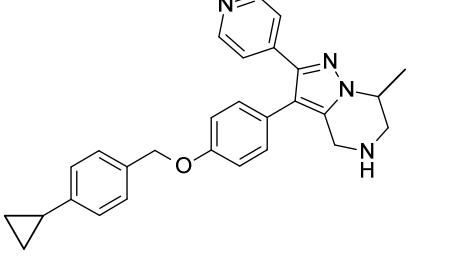
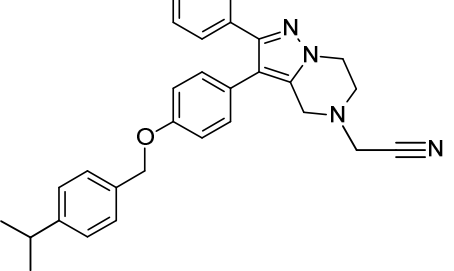
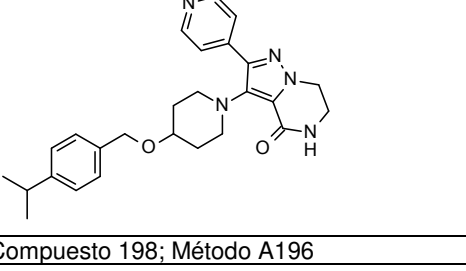
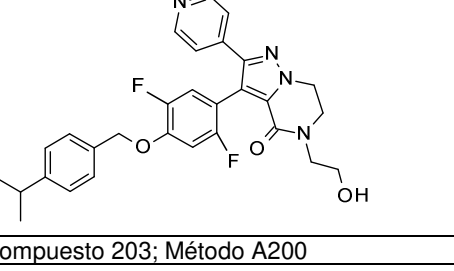
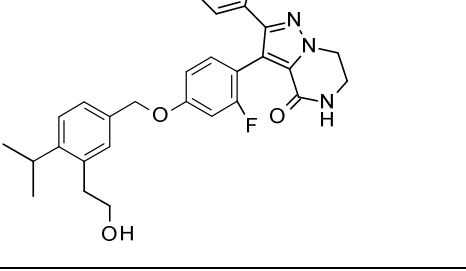
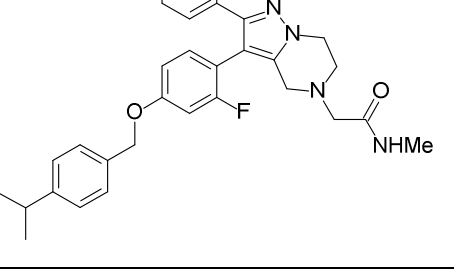
| | |
|---|---|
|  <p>Chemical structure of Compound 145: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylphenyl group, a 4-(R or S)-isopropylphenoxy group, and a 2-pyridyl group.</p> |  <p>Chemical structure of Compound 150: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-methoxyphenoxy group, and a 4-amino-2-pyridyl group.</p> |
| <p>Compuesto 145; Método A144</p> | <p>Compuesto 150; Método A149</p> |
|  <p>Chemical structure of Compound 146: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-(2-hydroxyethyl)phenoxy group, and a 2-pyridyl group.</p> |  <p>Chemical structure of Compound 151: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-phenoxy group, and a 3-fluoro-2-pyridyl group.</p> |
| <p>Compuesto 146; Método A145</p> | <p>Compuesto 151; Método A150</p> |
|  <p>Chemical structure of Compound 147: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-(2-aminoethyl)phenoxy group, and a 2-pyridyl group.</p> |  <p>Chemical structure of Compound 152: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-(2,6-difluorophenoxy) group, and a 3-fluoro-2-pyridyl group.</p> |
| <p>Compuesto 147; Método A146</p> | <p>Compuesto 152; Método A151</p> |
|  <p>Chemical structure of Compound 148: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-(2-oxoethyl)phenoxy group, and a 2-pyridyl group.</p> |  <p>Chemical structure of Compound 153: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-phenoxy group, and a 3-cyano-2-pyridyl group.</p> |
| <p>Compuesto 148; Método A147</p> | <p>Compuesto 153; Método A152</p> |
|  <p>Chemical structure of Compound 154: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-phenoxy group, and a 3-chloro-2-pyridyl group.</p> |  <p>Chemical structure of Compound 159: A 1,2,4,5-tetrahydropyridin-3(1H)-one core substituted with a 4-isopropylbenzyl group, a 4-phenoxy group, and a 2-pyridyl group, with a 2-hydroxyethyl group on the nitrogen.</p> |
| <p>Compuesto 154; Método A153</p> | <p>Compuesto 159; Método A158</p> |

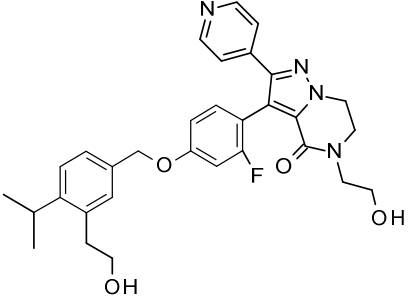
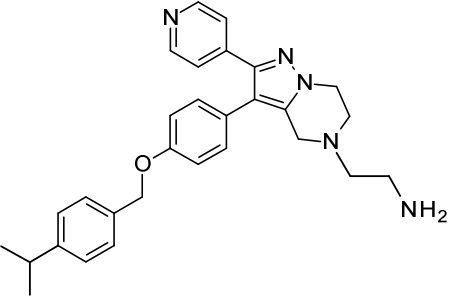
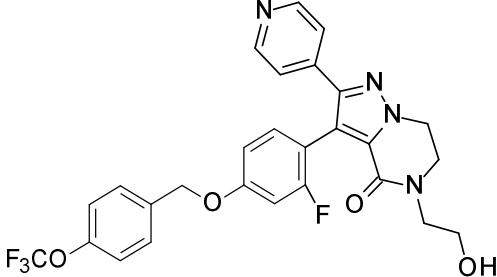
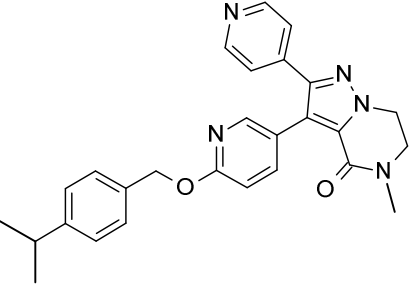
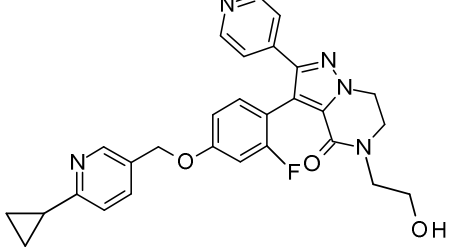
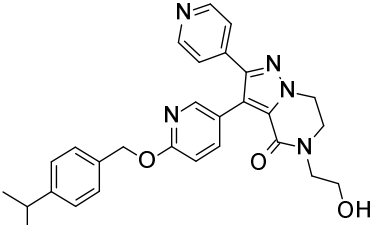
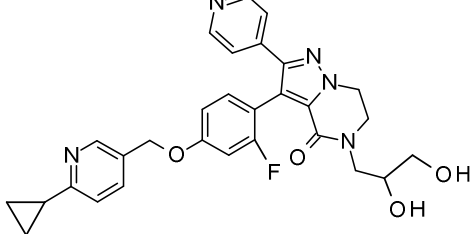
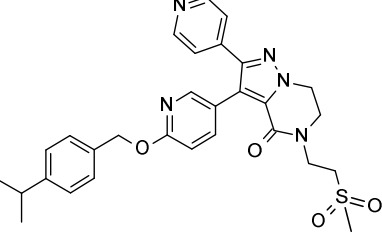
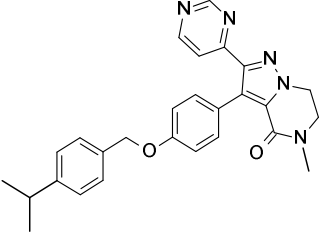
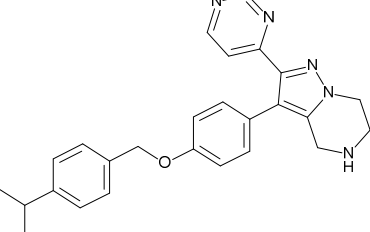
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 155; Método A154 | Compuesto 160; Método A159 |
|  |  |
| Compuesto 156; Método A155 | Compuesto 161; Método A160 |
|  |  |
| Compuesto 157; Método A156 | Compuesto 162; Método A161 |
|  |  |
| Compuesto 158; Método A157 | Compuesto 163; Método A162 |
|  |  |
| Compuesto 164; Método A163 | Compuesto 169; Método A168 |

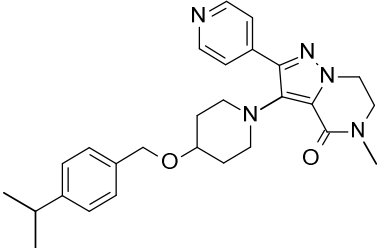
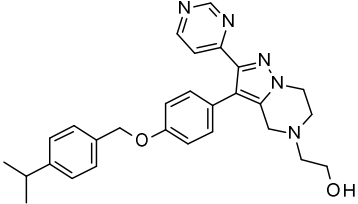
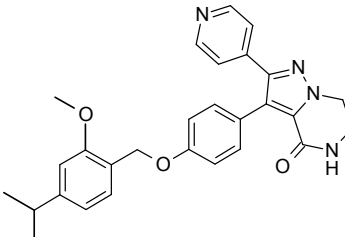
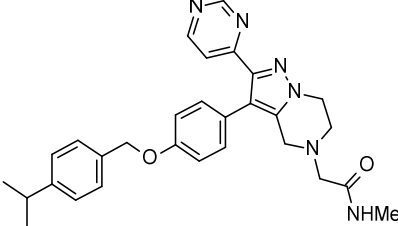
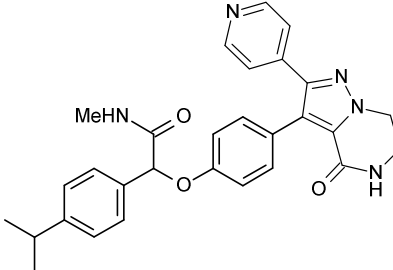
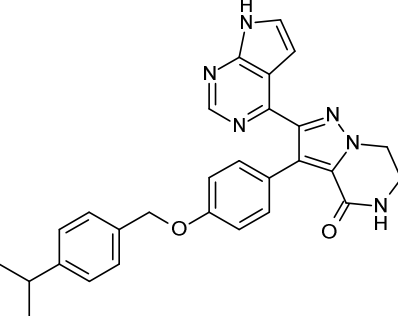
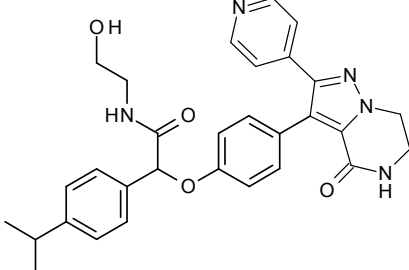
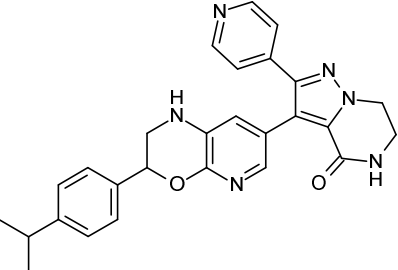
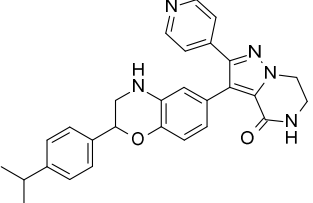
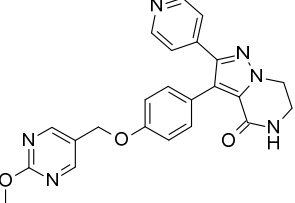
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 165; Método A164 | Compuesto 170; Método A169 |
|  |  |
| Compuesto 166; Método A165 | Compuesto 171; Método A170 |
|  |  |
| Compuesto 167; Método A166 | Compuesto 172; Método A171 |
|  |  |
| Compuesto 168; Método A167 | Compuesto 173; Método A172 |
|  |  |
| Compuesto 174; Método A173 | Compuesto 179; Método A178 |

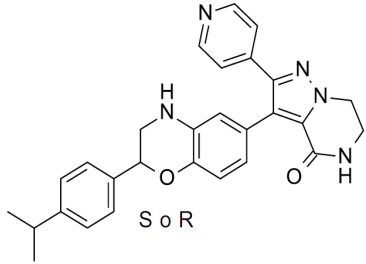
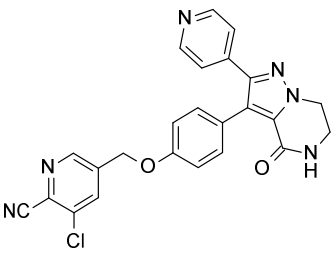
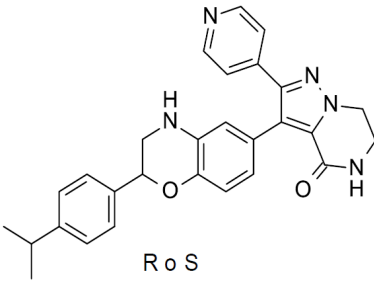
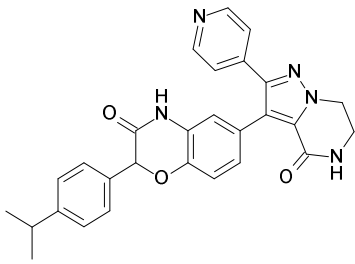
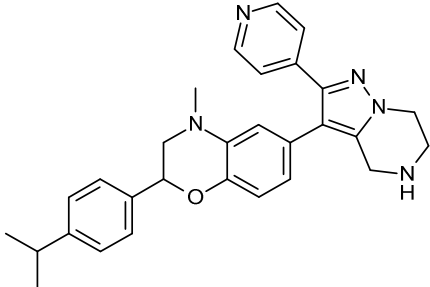
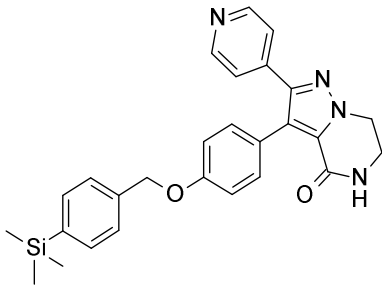
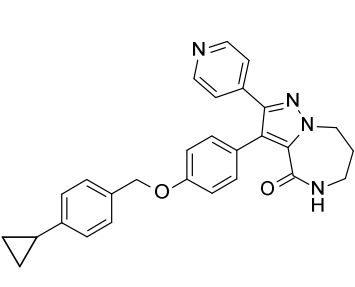
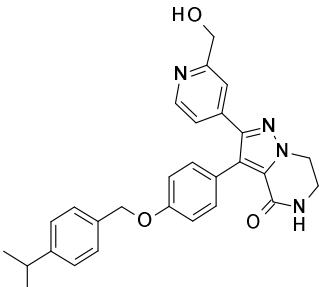
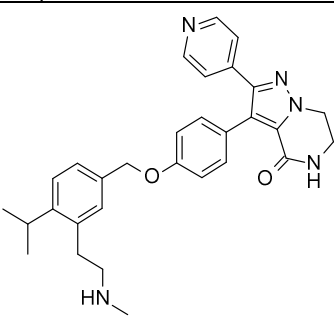
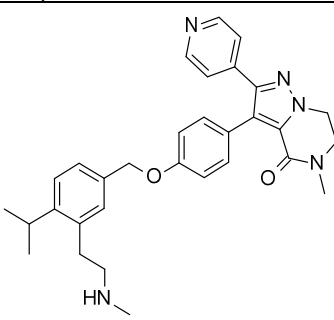
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 175; Método A174 | Compuesto 180; Método A179 |
|  |  |
| Compuesto 176; Método A175 | Compuesto 181; Método A180 |
|  |  |
| Compuesto 177; Método A176 | Compuesto 182; Método A181 |
|  |  |
| Compuesto 178; Método A177 | Compuesto 183; Método A182 |
|  |  |
| Compuesto 184; Método A183 | Compuesto 189; Método A188 |

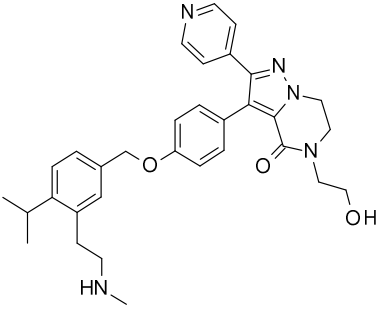
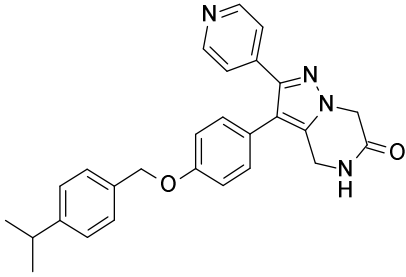
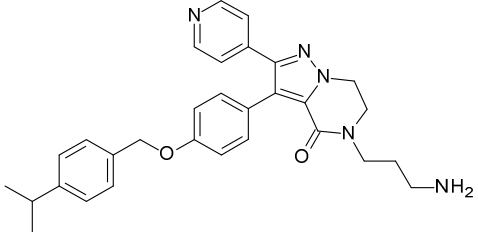
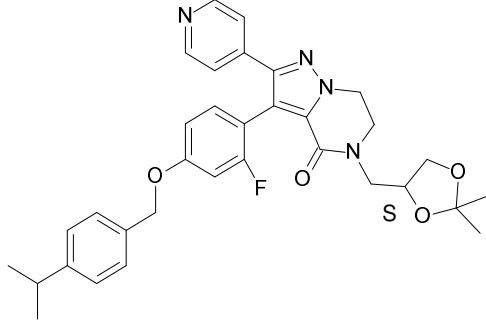
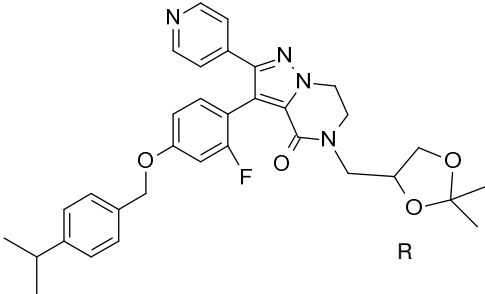
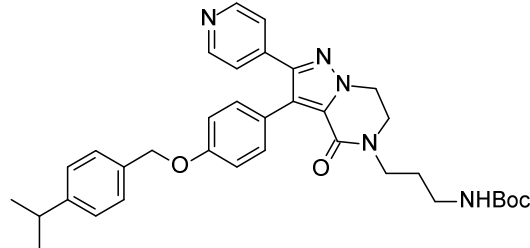
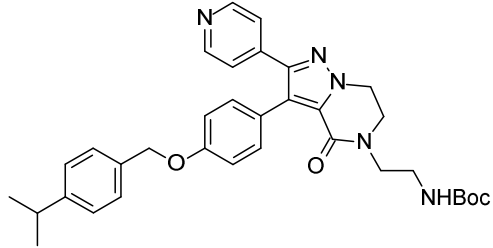
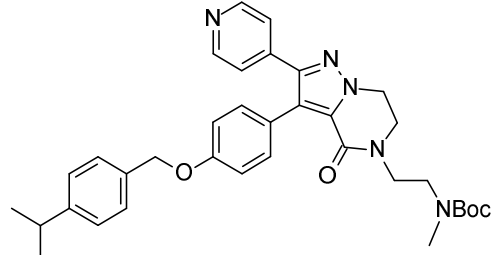
| | |
|----------------------------|----------------------------|
| | |
| Compuesto 185; Método A184 | Compuesto 190; Método A189 |
| | |
| Compuesto 186; Método A185 | Compuesto 191; Método A190 |
| | |
| Compuesto 187; Método A186 | Compuesto 192; Método A190 |
| | |
| Compuesto 188; Método A187 | Compuesto 193; Método A191 |
| | |
| Compuesto 194; Método A192 | Compuesto 199; Método A197 |

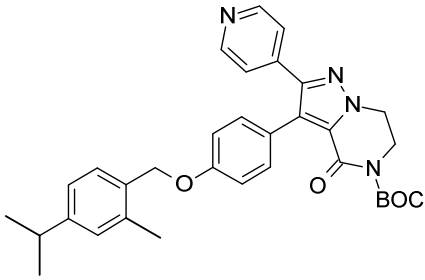
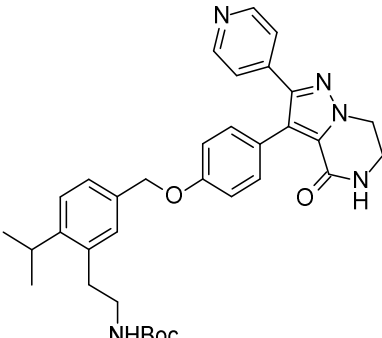
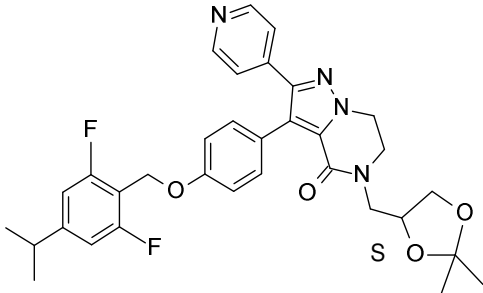
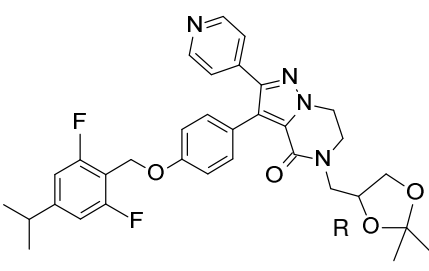
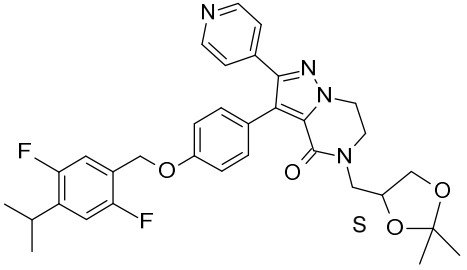
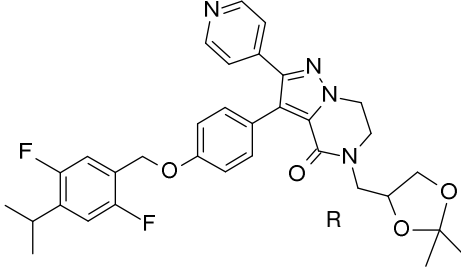
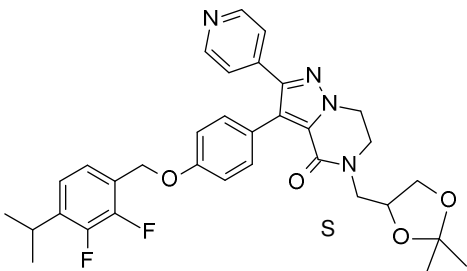
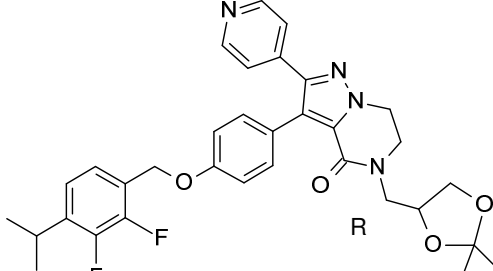
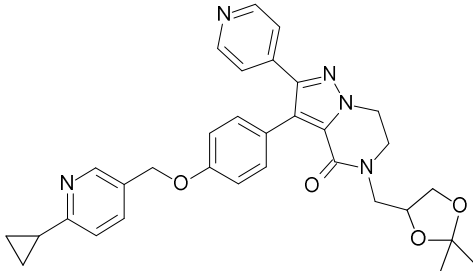
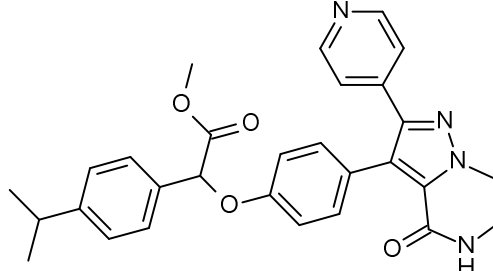
| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 195; Método A193 | Compuesto 200; Método A198 |
|  |  |
| Compuesto 196; Método A194 | Compuesto 201; Método A199 |
|  |  |
| Compuesto 197; Método A195 | Compuesto 210a; Método A207 |
|  |  |
| Compuesto 198; Método A196 | Compuesto 203; Método A200 |
|  |  |
| Compuesto 204; Método A201 | Compuesto 209; Método A206 |

| | |
|---|--|
|  |  <p>sal de fumarato (0.79 eq. de fumarato)</p> |
| Compuesto 205; Método A202 | Compuesto 210; Método A207 |
|  |  |
| Compuesto 206; Método A203 | Compuesto 211; Método A208 |
|  |  |
| Compuesto 207; Método A204 | Compuesto 212; Método A209 |
|  |  |
| Compuesto 208; Método A205 | Compuesto 213; Método A210 |
|  |  |
| Compuesto 214; Método A211 | Compuesto 219; Método A216 |

| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 215; Método A212 | Compuesto 220; Método A217 |
|  |  |
| Compuesto 216; Método A213 | Compuesto 221; Método A218 |
|  |  |
| Compuesto 217; Método A214 | Compuesto 222; Método A219 |
|  |  |
| Compuesto 218; Método A215 | Compuesto 223; Método A220 |
|  |  |
| Compuesto 226; Método A221 | Compuesto 229; Método A224 |

| | |
|--|---|
|  <p>S o R</p> |  <p>NC Cl</p> |
| <p>Compuesto 224; Método A221</p> | <p>Compuesto 230; Método A225</p> |
|  <p>R o S</p> |  |
| <p>Compuesto 225; Método A221</p> | <p>Compuesto 231; Método A226</p> |
|  |  <p>Si</p> |
| <p>Compuesto 227; Método A222</p> | <p>Compuesto 232; Método A227</p> |
|  |  <p>HO</p> |
| <p>Compuesto 228; Método A223</p> | <p>Compuesto 233; Método A228</p> |
|  <p>HN</p> |  <p>HN</p> |
| <p>Compuesto 234; Método A229</p> | <p>Compuesto 236; Método A231</p> |

| | |
|--|--|
|  |  |
| <p>Compuesto 235; Método A230</p> | <p>Compuesto 237; Método A232</p> |
|  <p>sal de HCl (0.2 HCl .1.78 H₂O)</p> |  |
| <p>Compuesto 59a; Método A61</p> | <p>Compuesto 22a; Método A27</p> |
|  <p>R</p> |  |
| <p>Compuesto 23a; Método A28</p> | <p>Compuesto 58a; Método A61</p> |
|  |  |
| <p>Compuesto 238; Método A62</p> | <p>Compuesto 60a; Método A63</p> |

| | |
|---|--|
|  |  |
| Compuesto 78a; Método A80 | Compuesto 88a; Método A89 |
|  |  |
| Compuesto 95a; Método A96 | Compuesto 96a; Método A97 |
|  |  |
| Compuesto 98a; Método A99 | Compuesto 99a; Método A100 |
|  |  |
| Compuesto 101a; Método A102 | Compuesto 102a; Método A103 |
|  |  |

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Compuesto 140a; Método A140 | Compuesto 146a; Método A145 |
| | |
| Compuesto 161a; Método A160 | Compuesto 165a; Método A164 |
| | |
| Compuesto 184a; Método A183 | Compuesto 197a; Método A195 |
| | |
| Compuesto 208a; Método A205 | Compuesto 219a; Método A216 |

Parte analítica

LCMS (cromatografía de líquidos/espectrometría de masa)

5 Procedimiento general CLEM

Se llevó a cabo la medición por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando una bomba LC, un detector de haz de diodos (DAD) o UV y una columna, tal como se especificó en los respectivos métodos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la siguiente tabla de métodos).

10 Se llevó el flujo de la columna a un espectrómetro de masas (MS), que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

15 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención (T_r) experimentales e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ión molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no pueda ionizarse directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor notificado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método usado.

20 En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de haz de diodos.

25 Tabla 2: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura (T) de la columna en °C; tiempo de ejecución en minutos).

| método LCMS | Instrumento | Columna | Fase móvil | gradiente | Flujo T de columna | Tiempo de ejecución |
|-------------|--|--|---|---|--------------------|---------------------|
| (1) | Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™ | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) | A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | A al 84.2% durante 0.49min, hasta A al 10.5% en 2.18min, mantenido durante 1.94min, nuevamente hasta A al 84.2% en 0.73min, mantenido durante 0.73min. | 0.343 40 | 6.2 |
| (2) | Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2 | Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) | A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | A al 84.2% durante 0.49 min, hasta A al 10.5% en 1.81 min, mantenido durante 2.31 min, nuevamente hasta A al 84.2% en 0.73 min, mantenido durante 0.73 min. | 0.343 40 | 6.1 |
| (3) | Agilent: 1100/1200 -DAD y MSD | Agilent: Eclipse® C18 (5µm, 4.6x150mm) | A: un 0.1% de CF ₃ COOH en agua, B: CH ₃ CN | A al 98% durante 3min, hasta B al 100% en 12min, mantenido durante 5min, nuevamente hasta A al 98% en 2min, mantenido durante 6min. | TR | 28 |
| (4) | Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2 | Macherey Nagel: Nucleoshell® RP18 (2.7 µm, 3x50 mm) | A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | A al 95% durante 70.25min, hasta A al 5% en 0.75min, mantenido durante 1.9 min, nuevamente hasta A al 95% en 0.3 min, mantenido durante 0.3 min. | 0.6 40 | 3.5 |
| (5) | Waters: Alliance® DAD y ZQ™ | Waters: XBridge™ C18 (3.5µm, 4.6x100mm) | A: CH ₃ COONH ₄ 7mM, B: CH ₃ CN | A al 80% durante 0.5min, hasta A al 10% en 4.5min, mantenido durante 4min, nuevamente hasta A al 80% en 1.5min, mantenido durante 1.5min. | 0.8 30 | 12 |
| (6) | Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2 | Thermo Scientific™: Accucore® RPMS C18 (2.6µm, 3x50mm) | A: un 95% de CH ₃ COONH ₄ mM/un 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN | A al 95% durante 70.25min, hasta A al 5% en 0.75min, mantenido durante 1.9 min, nuevamente hasta A al 95% en 0.3 min, mantenido durante 0.3 min. | 0.6 40 | 3.5 |

Puntos de fusión

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un DSC 1 STAR® System de Mettler Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto hasta 350 °C. Los puntos de fusión se dan por valores de pico.

Los puntos de fusión para los compuestos 1, 151, 158, 172, 203 y 204 se comunican en la parte experimental ('exp').

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Tiempo de retención (T_r) en min., pico [M+H]⁺ (molécula protonada), método de LCMS y p.f. (punto de fusión en °C) (n.d. significa no determinado).

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| 1 | 3.01 | 439 | 1 | exp |
| 2 | 2.96 | 483 | 1 | 181 |
| 3 | 2.43 | 438 | 1 | 276 |
| 4 | 2.87 | 437 | 1 | 262 |
| 5 | 3.04 | 463 | 1 | 239 |
| 6 | 3.04 | 457 | 1 | 271 |
| 7 | 2.83 | 454 | 1 | 267 |
| 8 | 2.89 | 470 | 1 | 135 |
| 9 | 2.34 | 455 | 1 | 290 |
| 10 | 2.63 | 464 | 1 | 280 |
| 11 | 2.56 | 483 | 1 | 195 |
| 12 | 2.73 | 440 | 1 | 84 |
| 13 | 2.8 | 455 | 1 | n.d. |
| 14 | 3.03 | 475 | 1 | 226/ 231 |
| 15 | 3.11 | 475 | 1 | n.d. |
| 16 | 3.04 | 475 | 1 | 214 |
| 17 | 3.1 | 475 | 1 | 235 |
| 18 | 3.02 | 457 | 1 | 241 |
| 19 | 2.96 | 501 | 1 | 172 |
| 20 | 2.98 | 519 | 1 | 138 |
| 21 | 2.97 | 501 | 1 | 141 |
| 22 | 2.84 | 531 | 1 | 188 |
| 23 | 2.84 | 531 | 1 | 192 |
| 24 | 3.13 | 473 | 1 | 267 |
| 25 | 3.13 | 473 | 1 | 251 |
| 26 | 2.91 | 464 | 1 | 235 |
| 27 | 2.94 | 464 | 1 | 268 |
| 28 | 2.89 | 508 | 1 | 185 |
| 29 | 3.21 | 467 | 1 | 260 |
| 30 | 3.14 | 511 | 1 | 170 |
| 31 | 3.1 | 497 | 1 | n.d. |
| 32 | 2.93 | 469 | 1 | 187 |
| 33 | 3.1 | 483 | 1 | 151 |

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-----------|
| 34 | 3 | 469 | 1 | 276 |
| 35 | 2.91 | 499 | 1 | 192 |
| 36 | 2.85 | 543 | 1 | 176 |
| 37 | 3.18 | 497 | 1 | 206 |
| 38 | 3.05 | 497 | 1 | 144 |
| 39 | 3.05 | 497 | 1 | 144 |
| 40 | 3.44 | 553 | 1 | 113 |
| 41 | 2.82 | 513 | 1 | 191 |
| 42 | 3.44 | 553 | 1 | 114 |
| 43 | 2.82 | 513 | 1 | 190 |
| 44 | 2.85 | 513 | 1 | 192 |
| 45 | 3.29 | 555 | 1 | 148 |
| 46 | 3.59 | 497 | 2 | 177 |
| 47 | 3.09 | 497 | 1 | 177 |
| 48 | 3.22 | 453 | 1 | 155 |
| 49 | 3.47 | 481 | 1 | 168 |
| 50 | 3.32 | 497 | 1 | 167 |
| 51 | 3.18 | 511 | 1 | 211 |
| 52 | 3.08 | 545 | 1 | 219 |
| 53 | 2.98 | 527 | 1 | 121 |
| 54 | 3.23 | 523 | 1 | 204 |
| 55 | 3.4 | 523 | 1 | 165 |
| 56 | 2.93 | 538 | 1 | n.d. |
| 57 | 3.18 | 492 | 1 | 158 |
| 58 | 2.69 | 496 | 1 | n.d. |
| 59 | 3.28 | 482 | 2 | n.d. |
| 60 | 2.78 | 496 | 1 | n.d. |
| 61 | 3 | 510 | 1 | n.d. |
| 62 | 3.36 | 564 | 1 | n.d. |
| 63 | 2.95 | 510 | 1 | 161 |
| 64 | 3.06 | 524 | 1 | 199 |
| 65 | 3.12 | 538 | 1 | 159 |
| 66 | 2.97 | 497 | 2 | n.d. |
| 67 | 2.94 | 487 | 1 | 179 |

ES 2 715 676 T3

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| 68 | 3.18 | 603 | 1 | 90 |
| 69 | 3.34 | 539 | 1 | n.d. |
| 70 | 3.64 | 539 | 1 | 147 |
| 71 | 2.95 | 440 | 1 | 199 |
| 72 | 2.62 | 470 | 1 | 231 |
| 73 | 2.97 | 458 | 1 | 207 |
| 74 | 2.98 | 458 | 1 | 275 |
| 75 | 2.7 | 441 | 1 | 126 |
| 76 | 2.81 | 441 | 1 | 225 |
| 77 | 3.08 | 456 | 1 | n.d. |
| 78 | 3.13 | 453 | 1 | 247 |
| 79 | 2.62 | 499 | 1 | 236 |
| 80 | 3.1 | 469 | 1 | 232 |
| 81 | 2.4 | 484 | 1 | 93 |
| 82 | 2.72 | 497 | 1 | n.d. |
| 83 | 2.51 | 527 | 1 | 176 |
| 84 | 3.02 | 497 | 1 | 208 |
| 85 | 2.81 | 464 | 1 | 240 |
| 86 | 2.15 | 468 | 1 | n.d. |
| 87 | 2.75 | 508 | 1 | 160 |
| 88 | 2.83 | 482 | 2 | 181 |
| 89 | 2.65 | 499 | 1 | n.d. |
| 90 | 3.03 | 513 | 1 | 209 |
| 91 | 2.37 | 513 | 1 | 199/ 220 |
| 92 | 2.96 | 501 | 1 | 132 |
| 93 | 2.99 | 501 | 1 | 183 |
| 94 | 2.95 | 519 | 1 | 194 |
| 95 | 2.81 | 549 | 1 | 227 |
| 96 | 2.82 | 549 | 1 | 228 |
| 97 | 3.02 | 519 | 1 | 147 |
| 98 | 2.88 | 549 | 1 | 184 |
| 99 | 2.88 | 549 | 1 | 183 |
| 100 | 3.01 | 519 | 1 | 172 |
| 101 | 2.87 | 549 | 1 | 192 |
| 102 | 2.88 | 549 | 1 | 191 |
| 103 | 2.32 | 441 | 1 | 235 |
| 104 | 2.7 | 485 | 1 | 190 |
| 105 | 2.74 | 411 | 1 | 259 |

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| 106 | 3.18 | 453 | 1 | 229 |
| 107 | 3.12 | 497 | 1 | 163 |
| 108 | 3.21 | 453 | 1 | 233 |
| 109 | 3.15 | 497 | 1 | 155 |
| 110 | 3.01 | 439 | 1 | 268 |
| 111 | 2.85 | 465 | 1 | 165 |
| 112 | 2.55 | 427 | 1 | 260 |
| 113 | 2.56 | 427 | 1 | 242 |
| 114 | 2.84 | 455 | 1 | 252 |
| 115 | 2.25 | 499 | 1 | 193 |
| 116 | 2.91 | 481 | 1 | 260 |
| 117 | 2.81 | 525 | 1 | 134 |
| 118 | 2.67 | 463 | 1 | 250 |
| 119 | 2.85 | 465 | 1 | 280 |
| 120 | 9.52 | 465 | 3 | 293 |
| 121 | 2.04 | 468 | 1 | 233 |
| 122 | 2.59 | 508 | 1 | 199 |
| 123 | 2.53 | 462 | 1 | 260 |
| 124 | 2.43 | 422 | 1 | 238 |
| 125 | 2.43 | 469 | 1 | 280 |
| 126 | 2.91 | 483 | 1 | 212 |
| 127 | 2.19 | 455 | 1 | 259 |
| 128 | 2.24 | 499 | 1 | n.d. |
| 129 | 2.78 | 481 | 1 | 194 |
| 130 | 2.57 | 397 | 1 | 260 |
| 131 | 2.54 | 455 | 1 | 222 |
| 132 | 2.71 | 526 | 1 | 186/ 194 |
| 133 | 1.83 | 426 | 1 | 154/ 238 |
| 134 | 2.89 | 495 | 1 | 196 |
| 135 | 2.89 | 495 | 1 | 197 |
| 136 | 2.81 | 499 | 1 | 183 |
| 137 | 2.84 | 499 | 1 | 185 |
| 138 | 2.59 | 452 | 1 | 175 |
| 139 | 2.34 | 482 | 1 | 97 |
| 140 | 2.24 | 512 | 1 | n.d. |
| 141 | 2.57 | 456 | 1 | 257 |
| 142 | 2.69 | 421 | 1 | 245 |

ES 2 715 676 T3

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| 143 | 3.11 | 453 | 1 | 217 |
| 144 | 3.03 | 497 | 1 | 148 |
| 145 | 3.03 | 497 | 1 | 148/ 162 |
| 146 | 2.54 | 469 | 1 | 228/ 238 |
| 147 | 2.23 | 468 | 1 | 178 |
| 148 | 2.86 | 451 | 1 | 259 |
| 149 | 2.74 | 484 | 1 | 179 |
| 150 | 2.91 | 498 | 1 | n.d. |
| 151 | 3.09 | 457 | 1 | exp |
| 152 | 3.14 | 475 | 1 | 262 |
| 153 | 3.09 | 464 | 1 | 225 |
| 154 | 3.2 | 473 | 1 | 207 |
| 155 | 2.89 | 478 | 1 | 266 |
| 156 | 2.84 | 522 | 1 | 219 |
| 157 | 2.46 | 428 | 1 | 264 |
| 158 | 2.95 | 440 | 1 | exp |
| 159 | 2.87 | 484 | 1 | 160 |
| 160 | 3.35 | 482 | 1 | 166 |
| 161 | 2.74 | 514 | 1 | 209 |
| 162 | 2.84 | 528 | 1 | n.d. |
| 163 | 3.14 | 524 | 1 | 164/ 180 |
| 164 | 2.84 | 511 | 1 | 97/157 |
| 165 | 2.63 | 483 | 1 | 154 |
| 166 | 2.79 | 438 | 1 | 268 |
| 167 | 2.71 | 482 | 1 | 170 |
| 168 | 2.28 | 439 | 1 | 254 |
| 169 | 2.24 | 483 | 1 | 143 |
| 170 | 2.61 | 455 | 1 | 227 |
| 171 | 3.19 | 449 | 1 | 152 |
| 172 | 2.93 | 423 | 1 | exp |
| 173 | 3.1 | 425 | 1 | 194 |
| 174 | 3.05 | 496 | 1 | 185 |
| 175 | 2.85 | 526 | 1 | 189 |
| 176 | 3.6 | 469 | 2 | 150 |
| 177 | 3.14 | 510 | 1 | 95 |
| 178 | 3.26 | 524 | 1 | 188 |

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| 179 | 3.29 | 536 | 1 | n.d. |
| 180 | 3.09 | 497 | 1 | n.d. |
| 181 | 3.14 | 510 | 1 | n.d. |
| 182 | 2.8 | 496 | 1 | n.d. |
| 183 | 2.66 | 478 | 1 | 173 |
| 184 | 2.92 | 441 | 1 | 195/ 339 |
| 185 | 3.47 | 439 | 1 | 120 |
| 186 | 2.43 | 424 | 1 | 195 |
| 187 | 3.61 | 487 | 2 | n.d. |
| 188 | 2.58 | 413 | 1 | 192/ 342 |
| 189 | 2.98 | 451 | 1 | 249 |
| 190 | 3.06 | 437 | 1 | 166/ 177 |
| 191 | 3.28 | 483 | 1 | 148 |
| 192 | 3.28 | 483 | 1 | 151 |
| 193 | 2.91 | 469 | 1 | 254 |
| 194 | 2.86 | 482 | 1 | 230 |
| 195 | 2.99 | 526 | 1 | 193 |
| 196 | 2.99 | 483 | 1 | n.d. |
| 197 | 3.09 | 437 | 1 | 153 |
| 198 | 3.09 | 446 | 1 | n.d. |
| 199 | 3.12 | 465 | 1 | 262 |
| 200 | 3.06 | 509 | 1 | 118/ 203 |
| 201 | 3 | 467 | 1 | 290 |
| 203 | 2.97 | 519 | 1 | exp |
| 204 | 2.59 | 501 | 1 | exp |
| 205 | 2.54 | 545 | 1 | 151 |
| 206 | 2.83 | 543 | 1 | 140 |
| 207 | 2.37 | 500 | 1 | n.d. |
| 208 | 2.27 | 530 | 1 | 116/ 126 |
| 209 | 3.03 | 514 | 1 | 175/ 159 |
| 210 | 2.76 | 468 | 1 | 197 |
| 210a | 8.30 | 464 | 5 | n.d. |
| 211 | 3.12 | 454 | 1 | 57 |
| 212 | 2.85 | 484 | 1 | 138/ |

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | | | 161 |
| 213 | 2.95 | 546 | 1 | 200 |
| 214 | 3.11 | 454 | 1 | 160 |
| 215 | 3.38 | 460 | 1 | 140 |
| 216 | 3.01 | 469 | 1 | 200 |
| 217 | 2.47 | 496 | 1 | n.d. |
| 218 | 2.36 | 526 | 1 | n.d. |
| 219 | 3.02 | 426 | 1 | 150 |
| 220 | 3.01 | 470 | 1 | n.d. |
| 221 | 2.98 | 497 | 1 | n.d. |
| 222 | 2.78 | 479 | 1 | 238 |
| 223 | 2.55 | 467 | 1 | n.d. |
| 224 | 2.91 | 466 | 1 | n.d. |
| 225 | 2.91 | 466 | 1 | n.d. |
| 226 | 2.87 | 466 | 1 | 252 |
| 227 | 3.1 | 480 | 1 | 291 |
| 228 | 2.91 | 451 | 1 | 235 |
| 229 | 2.07 | 429 | 1 | 248 |
| 230 | 2.48 | 457 | 1 | 277 |
| 231 | 2.58 | 480 | 1 | 291 |
| 232 | 3.25 | 469 | 1 | n.d. |
| 233 | 2.77 | 469 | 1 | 232 |
| 234 | 2.23 | 496 | 1 | 166/ 200 |
| 235 | 2.21 | 540 | 1 | n.d. |

| Co. n.º | T _r | [M+H] ⁺ | Método LCMS | p.f. (°C) |
|---------|----------------|--------------------|-------------|-----------|
| 236 | 2.36 | 510 | 1 | n.d. |
| 237 | 3.01 | 439 | 1 | 281 |
| 238 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 9a | 2.54 | 455 | 1 | 254 |
| 22a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 23a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 58a | 1.91 | 596 | 4 | n.d. |
| 59a | 3.28 | 482 | 2 | n.d. |
| 60a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 78a | 1.95 | 553 | 6 | n.d. |
| 88a | 1.74 | 582 | 4 | n.d. |
| 95a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 96a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 98a | 1.92 | 589 | 4 | n.d. |
| 99a | 1.92 | 589 | 4 | n.d. |
| 101a | 1.92 | 589 | 4 | n.d. |
| 102a | 1.91 | 589 | 4 | n.d. |
| 140a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 146a | 2.86 | 497 | 1 | n.d. |
| 161a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 165a | 1.8 | 583 | 4 | n.d. |
| 184a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 197a | 6.38 | 451 | 5 | n.d. |
| 208a | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 219a | 1.93 | 526 | 6 | n.d. |

NMR

5 El experimento de NMR se llevó a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con un cabezal de sonda de resonancia triple inversa (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) con gradientes z y que operaban a 500 MHz para el protón y 125 MHz para el carbono, o usando un espectrómetro Bruker 400 equipado con un cabezal de sonda de resonancia inversa (^1H , ^{13}C , SEI) con gradientes z y que operaba a 400 MHz para el protón.

Tabla 4: Resultados de ^1H NMR

| Co. N.º | Resultado de ^1H NMR |
|---------|---|
| 1 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.22 (s a, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 2 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (s a, 1H), 4.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.51 - 3.59 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) |
| 3 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.22 (s a, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 1H), 0.89 - 1.00 (m, 4H) |
| 4 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.23 (s a, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 0.65 - 0.70 (m, 2H) |
| 5 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.37 - 8.55 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 0.87 - 1.03 (m, 6H), 0.63 - 0.72 (m, 2H) |
| 6 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.28 (s a, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.2, 11.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) |
| 7 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.18 (s a, 1H), 7.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 1.4, 5.4$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.60 - 3.66 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) |
| 10 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.24 (s a, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 1.70 (s, 6H) |
| 18 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.28 (s a, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 1.7, 12.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 19 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) |
| 20 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.2, 11.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.81 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.50 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 21 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.24-8.61 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.2, 11.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.0$ Hz, |

ES 2 715 676 T3

| | |
|----|--|
| | 2H), 3.55 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 28 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.49 - 4.61 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.55 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 2.91 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 32 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.23 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.39 - 4.47 (m, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 5H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 44 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.84 - 4.01 (m, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 4.0, 13.7$ Hz, 1H), 3.21 - 3.40 (m, 3H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 46 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 3H), 3.45 (dd, $J = 4.3, 13.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 7.6, 13.5$ Hz, 1H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) |
| 47 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 - 3.98 (m, 3H), 3.45 (dd, $J = 4.1, 13.6$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 7.6, 13.6$ Hz, 1H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) |
| 49 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.68 (spt, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) |
| 51 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.46 - 4.54 (m, 2H), 3.94 - 4.03 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.09 (s, 6H) |
| 53 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 4H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.45 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 54 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.47 - 4.55 (m, 4H), 4.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 63 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.47 - 4.59 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 70 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.51 - 4.58 (m, 2H), 4.20 - 4.25 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.46(s,9H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 71 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.32 (s a, 1H), 8.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 2.89 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 84 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.24 (s a, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.62 - 6.68 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.88 |

ES 2 715 676 T3

| | |
|-----|---|
| | (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 111 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 3H), 4.79 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.45 - 3.59 (m, 4H), 2.12 (s, 3H) |
| 112 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.23 (s a, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.69 (m, 2H) |
| 116 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.23 (s a, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 2H) |
| 138 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 0.89 - 0.99 (m, 4H) |
| 158 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.26 (s a, 1H), 7.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 159 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.44 - 3.62 (m, 4H), 2.90 (spt, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) |
| 171 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 2H), 0.63 - 0.76 (m, 6H) |
| 172 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 4H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 2H), 0.63 - 0.71 (m, 2H) |
| 174 | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.86 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.90 (spt, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) |
| 183 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.7 (br.s, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 0.91 - 1.00 (m, 2H), 0.63 - 0.72 (m, 2H) |
| 200 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 4.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 2.09 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H) |
| 22a | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (d, $J = 5.56$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.80-6.98 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s a, 2H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.90-4.25 (m, 3H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.07$ Hz, 6H) |
| 238 | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J = 6.06$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.84-6.93 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (t, $J = 6.06$ Hz, 2H), 3.78-3.92 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 6.06$ Hz, 2H), 2.90 (td, $J = 6.69, 13.89$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.69$ Hz, 6H) |
| 60a | (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.34-8.52 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 5.67$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.83$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.83$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 3.83-3.90 (m., 2H), 3.53-3.59 (m., 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), |

| | |
|------|---|
| | 2.84-2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (d, $J=6.94$ Hz, 6H) |
| 95a | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.43-8.52 (m, 2H), 7.27 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=9.09$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 3H), 3.42-3.70 (m, 3H), 2.85-3.02 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (d, $J=7.07$ Hz, 6H) |
| 96a | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.43-8.51 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 2H), 5.01-5.12 (m, 2H), 4.41-4.54 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.87-4.03 (m, 3H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H) |
| 161a | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=5.56$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1.52, 5.56$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=9.09$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=9.09$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.43-4.55 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 3H), 3.42-3.70 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (d, $J=7.07$ Hz, 6H) |
| 184a | (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J=2.27, 11.87$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.27, 8.59$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.24 (t, $J=5.31$ Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.87-1.00 (m, 2H), 0.61-0.72 (m, 2H) |

Farmacología

A) pruebas in vitro

5

Ensayo enzimático de Ros1

Los compuestos se marcaron por puntos en placas Proxiplate plus de 384 pocillos de color blanco (Perkin Elmer) al los que se les añadieron 5 μ l de mezcla de enzimas (0.5 μ g/ml de enzima Ros1, 50 mM de Tris-HCl a pH7.5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%) y 5 μ l de mezcla de sustratos (6 μ g/ml de IRS-Tide [American Peptide Company], 20 μ M de ATP, 13.33 μ Ci/ml ATP de (adenosina 5'-trifosfato) P³³, 50 mM de Tris-HCl a pH7.5, 1 mM de EGTA (ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-*N,N,N',N'*-tetraacético), 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 10 μ l de tampón de reacción de parada (5 mM de EDTA, 50 μ M de ATP, BSA al 0,1% (albúmina de suero bovino), Triton X-100 al 0,1%, 50 mM de Tris-HCl pH 7,5, 1 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, Tween-20 al 0.01%) que contenía 2 mg/ml de perlas de imagen de poliestireno acoplado a estreptavidina acoplada (Amersham Biosciences) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las placas se centrifugaron durante 3 minutos a 1500 rpm y las señales se detectaron en un sistema de imágenes LEADseeker (GE).

20 En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI_{50} (M) y pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 μ M a 0,3 nM).

Ensayo de proliferación celular de Ba/F3-Ros1

25 Este ensayo se llevó a cabo con células Ba/F3 que contenían tres versiones diferentes de Ros1: la proteína de tipo natural, la proteína con una mutación en el residuo de gatekeeper (L2026M) y la proteína con una mutación identificada en un tumor de un paciente que se hizo resistente a tratamiento (G2032R) con crizotinib (Xalkori®). Los compuestos se solubilizaron en DMSO al 100% (dimetil sulfóxido) y se pulverizaron en poliestireno, los cultivos de tejidos se trataron en placas de 384 pocillos. Se añadió un volumen de 50 μ l de medio de cultivo celular (RPMI-1640 sin rojo de fenol, FBS al 10% (suero bovino fetal), 2 mM de L-Glutamina) que contenía 20000 células Ba/F3-Ros1 a cada pocillo y las placas se colocaron en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ l de una solución Alamar Blue (0.5 mM de K₃Fe(CN)₆, 0.5 mM de K₄Fe(CN)₆, 0.15 mM de Resazurin y 100 mM de tampón fosfato) a los pocillos, se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5% antes de medir las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) en un lector de placas de fluorescencia.

35 En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI_{50} (M) y pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 μ M a 0,3 nM).

40 Se realizó el mismo experimento como un sistema de cribado para la proteína de tipo natural en presencia de 10 ng/ml de murina IL-3.

Ensayo de proliferación celular de HCC78

Se sembraron aproximadamente 1000 células de cáncer de pulmón no microcítico HCC78 en 180 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640, FBS al 10%, 2 mM de L-Glutamina, 10 mM de Hepes, 1 mM de piruvato de sodio, 4.5 g/l de glucosa, 1.5 g/l de bicarbonato de sodio, 25 µg/ml de gentamicina) en cada pocillo de una placa de poliestireno de 96 pocillos, tratada para cultivo celular y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular a partir del cual se añadieron 20 µl a los pocillos que contenían células y se incubaron durante 4 días a 37 °C y CO₂ al 5%. Una solución 5 mg/ml de colorante de tetrazolio MTT se preparó en PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se añadieron 25 µl a cada pocillo. Después de 2 horas el medio se retiró y se reemplazó con 125 µl de tampón DMSO/glicina 4/1(glicina 0.1 M, NaCl 0.1 M, pH 10.5) antes de determinar la absorbancia a 538 nm.

En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CE₅₀ (M) y pCE₅₀ (-logCE₅₀), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 µM a 30 nM).

Ensayo de inmunofluorescencia de pROS1 en células HCC78

Se sembraron aproximadamente 20000 células de cáncer de pulmón no microcítico HCC78 en 180 µl de medio de cultivo celular (RPMI-1640, FBS al 10%, 2 mM de L-Glutamina, 10 mM de Hepes, 1 mM de piruvato de sodio, 4.5 g/l de glucosa, 1.5 g/l de bicarbonato de sodio, 25 µg/ml de gentamicina) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de poliestireno recubierta con poli-D-lisina y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5%. Después de 24 horas, los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular a partir del cual se añadieron 20 µl a los pocillos que contenían células y se incubaron durante 4 horas a 37 °C y CO₂ al 5%. El medio se retiró y las células se fijaron añadiendo 100 µl de formaldehído al 5% en TBS (solución salina tamponada con tris) (50 mM de Tris.HCl, pH 7.4, 150 mM de NaCl) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El formaldehído se retiró y se reemplazó con metanol durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual las células se lavaron 3 veces con TBS que contenía Triton X-100 al 1% y se incubaron en un tampón de bloqueo Odyssey (Li-Cor) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las células se incubaron con el anticuerpo primario de conejo dirigido contra Ros pY2274 (cst-3078) diluido a 1/200 en tampón de bloqueo durante 24 horas a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con TBS que contenía Triton X-100 al 0,1% y se incubaron con un anticuerpo secundario anticonejo conjugado con el colorante fluorescente Alexafluor 680 en tampón de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente. Las células se lavaron tres veces con TBS que contenía Triton X-100 al 0,1% y se dejaron secar antes de medir las RFU (unidades de fluorescencia relativa) a 700 nm usando un generador de imágenes de fluorescencia.

Se llevó a cabo el mismo experimento usando un anticuerpo para ROS1 total (sc-6347) diluido a 1/1000 en lugar de anticuerpo para ROS1 pY2274 y un anticuerpo anticabra conjugado con IRDye 800cw como anticuerpo secundario. Se midieron las RFU a 800 nM. Las señales de detección de ROS1 total se usaron para normalizar los valores Ros1pY2274.

En este ensayo, se determinaron y se usaron para calcular un valor CI₅₀ (M) y pCI₅₀ (-logCI₅₀), los efectos inhibidores de diferentes concentraciones de compuesto (que oscilan de 10 µM a 3 nM).

Los resultados de la prueba in vitro anterior se muestran en la tabla 5:

| Co. | pCI ₅₀ de ROS1 | pCI ₅₀ de BaF3-ROS1-IL3 | depCI ₅₀ de BaF3-ROS1+IL3 | pCI ₅₀ de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) | pCI ₅₀ de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) | pCE ₅₀ HCC-78 PROL | depCI ₅₀ de HCC78-pRos1 |
|---------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|---|-------------------------------|------------------------------------|
| Co. 112 | 6.8 | 6.8 | <5 | | 5.8 | 6.0 | 6.5 |
| Co. 1 | 7.6 | 7.6 | <5 | 7.3 | 7.0 | 6.9 | 7.6 |
| Co. 3 | 7.1 | 7.3 | <5 | 7.0 | | 6.1 | 7.1 |
| Co. 4 | 7.4 | 7.6 | <5 | 7.4 | 6.8 | 6.7 | 7.1 |
| Co. 172 | 6.2 | 6.4 | <5 | 6.3 | 5.2 | 5.4 | 6.5 |
| Co. 188 | 5.4 | 5.5 | <5 | | | | |
| Co. 228 | 6.4 | 6.3 | <5 | | | 5.7 | 6.3 |
| Co. 48 | 7.5 | 7.1 | <5 | | | 6.4 | 7.2 |
| Co. 32 | 8.2 | 8.0 | <5 | 8.0 | 7.3 | 7.3 | 7.8 |
| Co. 189 | 7.5 | 7.1 | <5 | | | 6.7 | 7.4 |
| Co. 5 | 7.6 | 7.6 | <5 | 7.5 | | 6.5 | 7.3 |
| Co. 138 | 7.0 | 6.9 | <5 | 6.8 | 6.0 | 6.3 | 6.5 |
| Co. 185 | 6.9 | 6.3 | <5 | | | 6.1 | 6.8 |
| Co. 71 | 7.6 | 7.7 | <5 | 7.6 | 7.0 | 7.0 | 7.4 |
| Co. 119 | 6.7 | 7.2 | <5 | 6.9 | | 6.4 | 6.5 |
| Co. 197 | 6.1 | 5.8 | <5 | | | | |
| Co. 190 | 6.2 | 6.1 | <5 | | | | |
| Co. 171 | 6.4 | 6.2 | <5 | | 6.0 | 5.8 | 6.3 |
| Co. 116 | 6.9 | 7.3 | <5 | 7.3 | 6.6 | 6.6 | 6.8 |

ES 2 715 676 T3

| Co. | pCI50 de ROS1 | pCI50 de BaF3-ROS1-IL3 | depCI50 de BaF3-ROS1+IL3 | pCI50 de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) | pCI50 de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) | pCE50 HCC-78 PROL | depCI50 de HCC78-pRos1 |
|---------|---------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------|
| Co. 173 | 6.4 | 6.1 | <5 | | | 5.8 | 6.5 |
| Co. 157 | 6.0 | 6.1 | <5 | | | | |
| Co. 143 | 6.0 | 6.4 | 5.3 | 6.0 | | | |
| Co. 229 | <5 | <5 | <5 | | | | |
| Co. 114 | 6.3 | 6.4 | <5 | | | | |
| Co. 6 | 8.0 | 7.9 | <5 | 7.7 | 7.4 | 7.2 | 7.8 |
| Co. 183 | 6.7 | 6.0 | <5 | | 5.6 | 5.8 | 6.4 |
| Co. 103 | 5.9 | 6.0 | <5 | | | 5.7 | 5.4 |
| Co. 7 | 7.4 | 7.4 | <5 | 7.4 | 6.8 | 6.6 | 7.0 |
| Co. 8 | 8.2 | 7.9 | <5 | 7.8 | | 7.4 | 7.6 |
| Co. 158 | 7.3 | 7.4 | <5 | 7.4 | 6.5 | 6.5 | 6.9 |
| Co. 181 | 6.1 | 5.7 | 5.3 | | | 5.7 | 5.9 |
| Co. 9 | 6.2 | 6.4 | <5 | 6.2 | | 5.7 | 5.6 |
| Co. 120 | 6.6 | 6.6 | <5 | | | | |
| Co. 124 | 5.7 | 5.7 | <5 | | | | |
| Co. 33 | 8.0 | 7.7 | <5 | 7.4 | | >7.5 | 7.9 |
| Co. 142 | 6.9 | 6.9 | <5 | 6.4 | | 6.4 | 6.9 |
| Co. 182 | 5.9 | 5.7 | 5.3 | | | | |
| Co. 149 | 8.1 | 7.6 | <5 | 7.4 | | >7.5 | 7.9 |
| Co. 150 | 8.1 | 7.6 | <5 | 7.4 | | 7.4 | 8.0 |
| Co. 110 | 6.9 | 6.9 | <5 | | | | |
| Co. 113 | 6.1 | 6.0 | <5 | | | | |
| Co. 211 | 7.5 | 7.3 | <5 | 7.3 | | | |
| Co. 49 | 7.4 | 7.3 | <5 | 7.2 | 6.9 | 7.0 | 7.5 |
| Co. 10 | 7.1 | 7.1 | <5 | 6.9 | 6.6 | 6.8 | 7.6 |
| Co. 2 | 7.7 | 7.6 | <5 | 7.4 | 7.1 | 6.9 | 7.6 |
| Co. 12 | 6.5 | 6.5 | <5 | 6.7 | | 6.1 | 6.3 |
| Co. 151 | 7.5 | 7.4 | <5 | 7.1 | | 7.2 | 7.7 |
| Co. 130 | 5.5 | 5.8 | <5 | | | | |
| Co. 198 | 6.6 | 6.6 | <5 | | | | |
| Co. 174 | 6.7 | 6.8 | <5 | 6.8 | 6.4 | 6.1 | 6.6 |
| Co. 54 | 7.1 | 7.3 | <5 | 7.2 | 6.6 | 7.1 | 7.7 |
| Co. 214 | 7.5 | 7.4 | <5 | 7.3 | | 7.0 | 7.5 |
| Co. 160 | 7.4 | 7.3 | <5 | 7.3 | | 7.0 | 7.5 |
| Co. 165 | 6.7 | 6.7 | <5 | 6.5 | | 5.9 | 6.2 |
| Co. 186 | 6.0 | 6.2 | <5 | | | | |
| Co. 210 | 7.2 | 6.3 | 5.2 | | | | |
| Co. 26 | 6.4 | 6.6 | <5 | 6.5 | | 6.1 | 6.2 |
| Co. 163 | 6.9 | 7.1 | <5 | 7.1 | | 6.9 | 6.5 |
| Co. 176 | 6.8 | 6.9 | <5 | 7.1 | | 7.1 | |
| Co. 18 | 8.0 | 7.7 | <5 | 7.7 | 7.3 | 7.4 | |
| Co. 25 | 6.9 | 6.8 | <5 | 6.5 | | 6.3 | |
| Co. 59 | 7.2 | 6.4 | 5.3 | ~6.1 | | 6.3 | |
| Co. 59a | 7.2 | 6.6 | 5.2 | | | | |
| Co. 104 | 5.9 | 6.1 | <5 | | | | |
| Co. 179 | 6.3 | 6.4 | <5 | | | | |
| Co. 50 | 7.3 | 7.1 | <5 | 7.2 | | 6.8 | |
| Co. 166 | 7.2 | 6.9 | <5 | | | | |
| Co. 105 | 6.9 | 7.0 | <5 | 6.6 | | 6.8 | |
| Co. 37 | 5.6 | 5.4 | <5 | | | | |
| Co. 121 | 5.0 | 6.3 | <5 | 5.9 | | 6.0 | |
| Co. 170 | 5.2 | 5.2 | <5 | | | | |
| Co. 9a | 5.6 | <5 | <5 | | | | |
| Co. 122 | 6.9 | 6.9 | <5 | 7.1 | | 7.2 | |
| Co. 159 | 7.3 | 7.3 | <5 | 7.2 | 6.4 | 7.2 | |
| Co. 15 | 7.4 | 7.5 | <5 | 7.5 | | 7.3 | |
| Co. 132 | 5.4 | 5.7 | <5 | | | | |
| Co. 154 | 7.0 | 6.9 | <5 | 7.1 | | 6.5 | |

ES 2 715 676 T3

| Co. | pCI50 de ROS1 | pCI50 de BaF3-ROS1-IL3 | depCI50 de BaF3-ROS1+IL3 | pCI50 de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) | pCI50 de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) | pCE50 HCC-78 PROL | depCI50 de HCC78-pRos1 |
|---------|---------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------|
| Co. 133 | <5 | 5.6 | <5 | | | | |
| Co. 21 | 8.0 | 7.8 | <5 | 7.6 | 7.4 | 7.4 | |
| Co. 180 | 6.3 | 6.5 | <5 | | | | |
| Co. 131 | 6.2 | 6.2 | <5 | | | | |
| Co. 90 | 7.1 | 7.2 | <5 | 7.4 | | 6.8 | |
| Co. 13 | 7.7 | 7.5 | <5 | | | | |
| Co. 17 | 6.3 | 6.8 | <5 | | | | |
| Co. 34 | 6.5 | 6.6 | <5 | | | | |
| Co. 153 | 7.4 | 7.5 | <5 | 6.8 | | 6.5 | |
| Co. 63 | 7.0 | 7.1 | <5 | 7.3 | 6.7 | 6.4 | |
| Co. 80 | 6.9 | 6.9 | <5 | | | | |
| Co. 118 | 6.8 | 7.1 | <5 | | | | |
| Co. 152 | 8.0 | 8.0 | <5 | 8.1 | | 7.2 | |
| Co. 11 | 8.0 | 7.7 | <5 | 7.8 | | 7.5 | |
| Co. 24 | 8.1 | 7.8 | <5 | 8.2 | | 8.8 | |
| Co. 84 | 7.6 | 7.7 | <5 | 7.2 | 7.0 | 7.5 | |
| Co. 44 | 7.3 | 7.4 | <5 | 6.9 | 6.8 | 6.6 | |
| Co. 230 | <5 | 5.2 | <5 | | | | |
| Co. 215 | 6.9 | 7.0 | <5 | 7.2 | | 6.6 | |
| Co. 187 | 7.1 | 7.2 | <5 | 6.4 | | 7.0 | |
| Co. 89 | 7.5 | 7.6 | <5 | 7.1 | | 6.7 | |
| Co. 52 | 7.3 | 7.6 | <5 | 6.9 | | 6.6 | |
| Co. 51 | 7.1 | 7.2 | <5 | 7.3 | 6.6 | 7.0 | |
| Co. 193 | 7.1 | 7.3 | <5 | 6.3 | | 6.7 | |
| Co. 77 | 6.5 | 6.3 | <5 | 6.3 | | 5.7 | |
| Co. 53 | 7.4 | 7.4 | <5 | 6.9 | 7.0 | 7.0 | |
| Co. 47 | 7.3 | 7.3 | <5 | 7.5 | 6.9 | 7.1 | |
| Co. 46 | 7.3 | 7.5 | <5 | 7.1 | 6.9 | 7.0 | |
| Co. 66 | 6.6 | 5.1 | <5 | | | | |
| Co. 88 | 7.9 | 7.1 | <5 | 6.8 | | 7.1 | |
| Co. 14 | 8.2 | 7.8 | <5 | 8.2 | | >7.5 | |
| Co. 184 | 7.0 | 7.3 | <5 | 6.6 | | 6.6 | |
| Co. 19 | 7.9 | 8.2 | <5 | 8.0 | 7.5 | >7.5 | |
| Co. 194 | 7.1 | 6.6 | 5.2 | 6.2 | | 6.3 | |
| Co. 62 | 6.7 | 7.0 | <5 | 6.6 | | 6.3 | |
| Co. 123 | 7.4 | 7.4 | <5 | 7.1 | | 6.4 | |
| Co. 16 | 7.0 | 7.4 | <5 | 7.1 | | 6.4 | |
| Co. 203 | 8.4 | 8.2 | <5 | 8.0 | | 8.0 | |
| Co. 85 | 7.4 | 7.4 | <5 | 7.1 | | 6.5 | |
| Co. 61 | | 6.3 | <5 | 5.9 | | 6.2 | |
| Co. 195 | 6.9 | 6.7 | <5 | 7.0 | | 6.1 | |
| Co. 191 | 6.8 | 6.9 | <5 | 7.0 | | 6.3 | |
| Co. 192 | 6.8 | 6.9 | <5 | 6.9 | | 6.2 | |
| Co. 60 | 7.2 | 6.6 | 5.4 | 6.2 | | 6.2 | |
| Co. 86 | 8.0 | 7.2 | <5 | 6.9 | | 6.3 | |
| Co. 39 | 7.1 | 7.3 | <5 | 7.0 | | 6.8 | |
| Co. 38 | 7.9 | 7.9 | <5 | 7.5 | | 7.3 | |
| Co. 106 | 7.6 | 7.5 | <5 | | | | |
| Co. 20 | 7.0 | 6.9 | <5 | 7.0 | | 5.8 | |
| Co. 125 | 6.5 | 6.7 | <5 | | | | |
| Co. 127 | 6.4 | 6.6 | <5 | | | | |
| Co. 57 | 7.6 | 7.7 | <5 | | | | |
| Co. 178 | 6.7 | 6.6 | <5 | | | | |
| Co. 141 | 6.2 | 6.4 | <5 | | | | |
| Co. 108 | 6.9 | 7.0 | <5 | | | | |
| Co. 43 | 7.3 | 7.4 | <5 | 7.3 | | 6.9 | |
| Co. 126 | 6.7 | 6.9 | <5 | 6.6 | | 5.9 | |
| Co. 55 | 6.9 | 7.0 | <5 | 6.8 | | 6.1 | |

ES 2 715 676 T3

| Co. | pCI50 de BaF3-ROS1 | pCI50 de BaF3-ROS1-IL3 | depCI50 de BaF3-ROS1+IL3 | pCI50 de BaF3Ros1 L2026M (-IL-3) | pCI50 de BaF3Ros1 G2032R (-IL-3) | pCE50 HCC-78 PROL | depCI50 de HCC78-pRos1 |
|---------|--------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------|
| Co. 40 | 7.0 | 6.9 | <5 | 6.4 | | 5.4 | |
| Co. 42 | 6.4 | 6.7 | <5 | 6.3 | | 5.9 | |
| Co. 41 | 7.5 | 7.4 | <5 | 6.6 | | 7.1 | |
| Co. 23 | 7.9 | 7.7 | <5 | 7.2 | | 7.2 | |
| Co. 22 | 7.9 | 7.8 | <5 | 7.4 | | 7.7 | |
| Co. 91 | 7.5 | 7.3 | <5 | 6.6 | | 7.2 | |
| Co. 129 | 7.2 | 7.4 | <5 | 7.0 | | 7.0 | |
| Co. 87 | 7.4 | 7.3 | <5 | 7.2 | | 6.7 | |
| Co. 107 | 7.7 | 7.7 | <5 | 7.4 | | 7.1 | |
| Co. 109 | 7.0 | 7.1 | <5 | 7.2 | | 6.4 | |
| Co. 65 | 7.0 | 7.2 | <5 | 6.7 | | 6.5 | |
| Co. 136 | 7.2 | 7.1 | <5 | 6.6 | | 6.5 | |
| Co. 64 | 7.1 | 7.1 | <5 | 6.6 | | 6.2 | |
| Co. 81 | 7.2 | 7.3 | <5 | 6.5 | | 6.8 | |
| Co. 196 | 6.8 | 6.9 | <5 | 6.4 | | 6.2 | |
| Co. 175 | 7.0 | 6.9 | 5.3 | 6.8 | | 6.4 | |
| Co. 27 | 7.8 | 7.7 | <5 | 7.1 | | 7.7 | |
| Co. 137 | 6.9 | 6.8 | <5 | 6.4 | | 6.4 | |
| Co. 56 | 7.4 | 7.5 | <5 | 7.0 | | 6.9 | |
| Co. 139 | 6.9 | 6.8 | <5 | 6.0 | | 7.0 | |
| Co. 207 | 7.7 | 7.1 | <5 | 6.5 | | 6.3 | |
| Co. 94 | 7.0 | 7.0 | <5 | 6.6 | | 6.4 | |
| Co. 29 | <5 | <5 | <5 | <5 | | <5 | |
| Co. 95 | 6.8 | 6.8 | <5 | | | 6.4 | |
| Co. 92 | 7.3 | 7.2 | <5 | 6.7 | | 6.7 | |
| Co. 155 | 7.5 | 7.8 | <5 | 7.5 | | 7.1 | |
| Co. 209 | 7.2 | 7.5 | 5.3 | 7.5 | | 6.3 | |
| Co. 30 | <5 | <5 | <5 | <5 | | <5 | |
| Co. 93 | 7.1 | 7.2 | <5 | 7.0 | | 6.4 | |
| Co. 161 | 7.3 | 7.1 | <5 | 6.7 | | 6.5 | |
| Co. 45 | 6.8 | 6.7 | <5 | 6.6 | | 5.9 | |
| Co. 68 | 6.5 | 6.7 | 5.6 | 6.5 | | 5.6 | |
| Co. 96 | 6.8 | 6.9 | <5 | 6.6 | | 5.9 | |
| Co. 177 | 6.7 | 6.9 | <5 | 6.6 | | 6.4 | |
| Co. 164 | 6.8 | 7.0 | <5 | 6.7 | | 6.1 | |
| Co. 208 | 7.2 | 6.8 | <5 | 6.3 | | 6.4 | |
| Co. 167 | 6.9 | 7.2 | <5 | 6.2 | | 6.3 | |
| Co. 98 | 6.6 | 6.8 | <5 | 6.6 | | 6.5 | |
| Co. 35 | 5.3 | 5.7 | <5 | 5.8 | | <5 | |
| Co. 111 | 6.9 | 7.1 | <5 | 6.7 | 6.6 | 6.2 | |
| Co. 36 | 5.3 | 5.8 | <5 | 5.7 | | <5 | |
| Co. 97 | 6.8 | 6.9 | <5 | 6.3 | <5 | 5.5 | |
| Co. 99 | 6.3 | 6.6 | <5 | 6.0 | | 5.7 | |
| Co. 140 | 6.6 | 6.4 | <5 | 5.8 | | 5.7 | |
| Co. 148 | 5.2 | 5.5 | <5 | 5.9 | | 5.8 | |
| Co. 144 | 5.9 | 6.3 | <5 | 5.7 | | 5.0 | |
| Co. 145 | 5.5 | 5.8 | <5 | 5.1 | | <5.5 | |
| Co. 79 | 7.6 | 7.8 | <5 | 7.3 | | 5.6 | |
| Co. 205 | 8.1 | 7.8 | <5 | 7.5 | | | |
| Co. 100 | 6.7 | 6.9 | <5 | 6.3 | | | |
| Co. 101 | 6.4 | 6.7 | <5 | 6.4 | | | |
| Co. 102 | 6.1 | 6.7 | <5 | 6.4 | | | |
| Co. 213 | 7.0 | 7.0 | <5 | 6.4 | | | |
| Co. 212 | 7.4 | 7.3 | <5 | 6.8 | | | |
| Co. 204 | 8.2 | 7.9 | <5 | 7.8 | | | |
| Co. 169 | 6.0 | 6.2 | <5 | 5.6 | | | |
| Co. 168 | 6.4 | 6.5 | <5 | 6.2 | | | |
| Co. 70 | 5.5 | 6.4 | <5 | 6.1 | | | |

ES 2 715 676 T3

| Co. | pCI50 de ROS1 | pCI50 de BaF3-ROS1-IL3 | depCI50 de BaF3-ROS1+IL3 | pCI50 de Ba/F3 Ros1 L2026M (-IL-3) | pCI50 de Ba/3 Ros1 G2032R (-IL-3) | pCE50 HCC-78 PROL | depCI50 de HCC78-pRos1 |
|---------|---------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------|
| Co. 83 | 7.7 | 7.6 | <5 | 7.2 | | | |
| Co. 82 | 8.0 | 7.6 | <5 | 7.3 | | | |
| Co. 75 | 7.9 | 7.9 | <5 | 7.5 | | 7.2 | |
| Co. 117 | 6.9 | 7.0 | <5 | 6.9 | | 6.6 | |
| Co. 31 | 5.8 | 6.3 | <5 | 5.9 | | 5.2 | |
| Co. 162 | 7.1 | 7.2 | <5 | 7.1 | | 6.4 | |
| Co. 28 | 7.8 | 7.8 | <5 | 7.7 | 7.3 | 7.2 | |
| Co. 206 | 7.4 | 7.5 | <5 | ~7.4 | | 7.0 | |
| Co. 199 | 6.7 | 7.1 | <5 | 7.5 | | 5.9 | |
| Co. 74 | 7.8 | 8.1 | <5 | 7.5 | | 7.9 | |
| Co. 73 | 7.8 | 7.9 | <5 | 7.4 | | 6.9 | |
| Co. 146 | 5.7 | 6.2 | <5 | 7.6 | | 5.4 | |
| Co. 200 | 6.9 | 7.3 | <5 | 6.3 | 6.6 | 6.5 | |
| Co. 147 | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 6.7 | | 5.4 | |
| Co. 115 | 5.9 | 6.3 | <5 | <5 | | 5.8 | |
| Co. 69 | 7.2 | 7.4 | <5 | <5 | | 6.7 | |
| Co. 76 | 6.6 | 6.8 | <5 | 7.0 | | 6.1 | |
| Co. 72 | 7.2 | 7.2 | <5 | 6.0 | | 6.6 | |
| Co. 201 | 7.6 | 7.8 | <5 | 7.4 | | 7.4 | |
| Co. 156 | 7.2 | 8.0 | <5 | 7.0 | | 7.7 | |
| Co. 58 | 7.7 | 7.3 | 5.2 | 7.0 | | 6.0 | |
| Co. 134 | 7.1 | 7.3 | <5 | 7.0 | | 6.7 | |
| Co. 135 | 6.8 | 7.3 | <5 | 7.0 | | 6.5 | |
| Co. 128 | 5.9 | 6.6 | <5 | 6.2 | | 6.0 | |
| Co. 226 | 6.2 | 7.1 | <5 | 6.8 | | 6.3 | |
| Co. 67 | 7.6 | 7.9 | <5 | 7.1 | | | |
| Co. 231 | 6.1 | 6.4 | <5 | 5.7 | | | |
| Co. 232 | 5.7 | 6.7 | <5 | 6.5 | | 5.6 | |
| Co. 233 | 6.1 | 6.5 | <5 | 5.9 | | 5.6 | |
| Co. 234 | 7.7 | 7.1 | <5 | 6.7 | | 6.9 | |
| Co. 78 | 6.6 | 7.1 | <5 | 6.9 | | 6.1 | |
| Co. 235 | 7.6 | 6.7 | <5 | 6.5 | | 6.5 | |
| Co. 236 | 7.8 | 7.6 | 5.4 | 7.4 | | 6.9 | |
| Co. 216 | 7.2 | 7.3 | <5 | 6.9 | | 6.2 | |
| Co. 217 | 6.4 | 6.3 | <5 | 6.0 | | 5.5 | |
| Co. 223 | 6.4 | 6.5 | <5 | | | | |
| Co. 219 | 5.9 | 6.0 | <5 | | | | |
| Co. 224 | 6.4 | 6.7 | <5 | | | | |
| Co. 225 | 6.5 | 6.7 | <5 | | | | |
| Co. 218 | 6.7 | 6.3 | <5 | | | | |
| Co. 222 | 6.7 | 7.0 | <5 | | | | |
| Co. 220 | 6.3 | 6.5 | <5 | | | | |
| Co. 227 | 6.1 | 6.3 | <5 | | | | |
| Co. 221 | 6.3 | 6.5 | <5 | | | | |
| Co. 237 | 6.1 | 6.8 | <5 | | | | |

B) prueba in vivo

Estudios de eficacia en ratones portadores de tumores de Ba/F3-Ros1

- 5 Se inocularon aproximadamente 2×10^6 células Ba/F3 que contenían Ros1 de tipo natural o mutante de L2026M o G2032R en la región inguinal de ratones desnudos NMRI. Cuando los tumores resultantes alcanzaron un tamaño de 250 a 350 mm³, los ratones se asignaron aleatoriamente a los diferentes grupos de tratamiento (8 a 12 ratones por grupo). Los compuestos formulados en ciclodextrina al 20% se administraron a los ratones mediante sonda oral a diversas dosis durante 10 días una vez (QD) o dos veces (BID) al día. Los tamaños de los tumores se determinaron mediante medición con un calibre en el día 1 antes del tratamiento y después dos veces por semana durante la duración del estudio usando la siguiente fórmula habitualmente: volumen del tumor (mm³) = $(a \times b^2/2)$; donde 'a' representa la longitud, y 'b' la anchura del tumor. Las proporciones tratamiento/control (T/C) se calcularon al final del estudio, en base al cambio en los volúmenes tumorales finales relativos.
- 10

ES 2 715 676 T3

| Modelo de tumor | Co. | Dosis (mg/kg) | frecuencia de administración | T/C (%) | número de ratones por grupo |
|-------------------------|-------|---------------|------------------------------|---------|-----------------------------|
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 1.56 | QD | 88 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 3.125 | QD | 75 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 6.25 | QD | 35 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 12.5 | QD | 12 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 25 | QD | -27 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 6.25 | BID | 50 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 12.5 | BID | 20 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 1 | 25 | BID | -13 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 12.5 | QD | 61 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 25 | QD | 46 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 50 | QD | 20 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 3.125 | BID | 91 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 6.25 | BID | 67 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 12.5 | BID | 47 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 25 | BID | 5 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 50 | BID | -15 | 12 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 12.5 | BID | 51 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 25 | BID | 41 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 50 | BID | 32 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 tipo natural | Co. 2 | 100 | BID | -22 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 1 | 25 | QD | 42 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 1 | 25 | BID | -11 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 1 | 6.25 | BID | 94 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 1 | 12.5 | BID | 23 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 1 | 25 | BID | 24 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 2 | 12.5 | BID | 82 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 2 | 25 | BID | 50 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 2 | 50 | BID | 28 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 L2026M | Co. 2 | 100 | BID | -32 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 1 | 6.25 | BID | 79 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 1 | 12.5 | BID | 43 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 1 | 25 | BID | 7 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 2 | 12.5 | BID | 89 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 2 | 25 | BID | 55 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 2 | 50 | BID | 18 | 8 |
| Ba/F3-Ros1 G2032R | Co. 2 | 100 | BID | -16 | 8 |

Ejemplos de composiciones

5 “Principio activo” (p.i.) tal como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Los siguientes son ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

10 *1. Comprimidos*

- Principio activo de 5 a 50 mg
- Fosfato de dicalcio 20 mg
- 15 Lactosa 30 mg
- Talco 10 mg
- 20 Estearato de magnesio 5 mg
- Almidón de papa hasta 200 mg

2. *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

5 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. *Producto inyectable*

10 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. *Pomada*

15 Principio activo de 5 a 1000 mg

Alcohol estearílico 3 g

Lanolina 5 g

20 Petrolato blanco 15 g

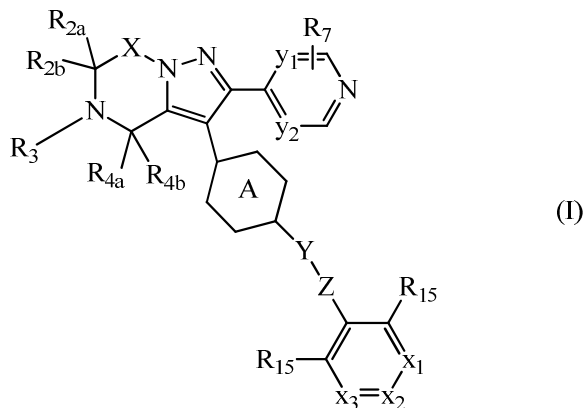
Agua hasta 100 g

25 En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5



uno de sus tautómeros o formas estereoisoméricas, donde

10 y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH o N;

R_{7a} es hidrógeno, halo, trifluorometilo o ciano;

15

R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, metilo, $-CH_2OH$, halo o ciano;

o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-CH=CH-NH-$ o $-N=CH-NH-$;

20

X es $-CR_1R_{1a}$, $-CH_2-CHR_1$;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

25 R_{1a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; o $-C(=O)-NR_{9a}R_{9b}$;

30 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $-NR_{9a}R_{9b}$, ciano y alquilo C_{1-4} ;

R_{2b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

35 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ o $=O$;

R_{2c} es hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo ciano; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

40 R_3 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonil C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C_{1-6} ; $R_{10a}R_{10b}N$ -alquilcarbonil C_{1-6} ; alquil $C_{1-6}-O$ -carbonil; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{11} ; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ;

45

hidroxialquenilo C_{2-6} ; hidroxialquinilo C_{2-6} ; alquilo C_{1-6} alquenilo C_{2-6} ;

alquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquinilo C_{2-6} sustituido con un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un $-NR_{10a}R_{10b}$; alquil $C_{1-6}-C(R_{13})=N-O-R_{13}$; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-(C=O)-R_{14}$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R_{14} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{14} ; alquenil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; alquinil C_{2-6} sustituido con un R_{14} ; o R_{14} ;

50

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es hidrógeno; o

5

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

Y es -O- o -C(=O)-;

10

Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

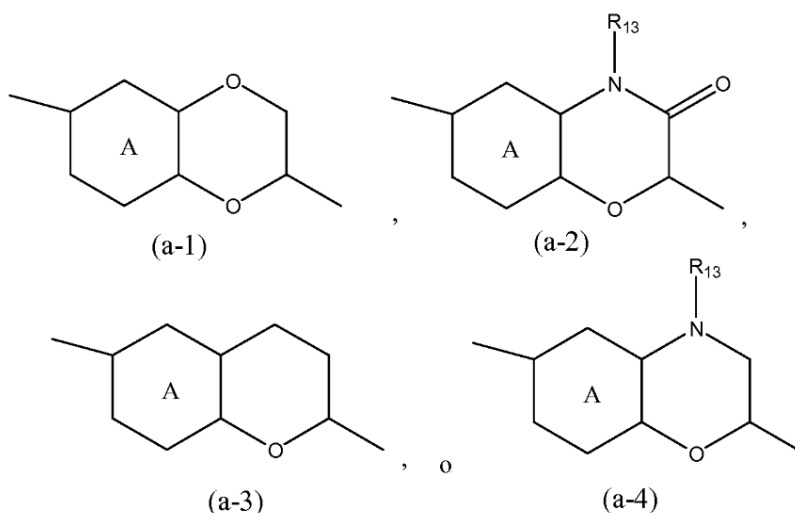
15

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada uno R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

20

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4):



25

R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;

alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquil C₁₋₄)amino;

30

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;

35

alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; -(C=O)-R₁₄;

40

alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquil C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -Si(CH₃)₃; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};

45

alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes halo;

- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 5 alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ en donde -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes halo;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NH-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b};
- 10 mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
- R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; -NR₁₃-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -NR₁₃-S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilcarbonilo C₁₋₆; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH;
- 15 -P(=O)(OH)₂; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;
- R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquilo C₁₋₆ o ciano;
- R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 20 R₁₄ es un cicloalquilo C₃₋₈; o un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y NR_{9a}R_{9b};
- 25 x₁ es CR_{5a} o N;
- x₂ es CR_{5b} o N;
- 30 x₃ es CR_{5c} o N;
- cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;
- 35 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₂₋₆; C₁₋₆alquil-O-carbonil-; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; y alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 40 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₂₋₆; alquilo C₁₋₄; -Si(CH₃)₃;
- 45 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂;
- o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 50 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- y₁ es CR_{7a} o N;
- 55 y₂ es CH;
- R_{7a} es hidrógeno;
- R₇ es hidrógeno, -NH₂, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), metilo, -CH₂OH, halo o ciano;
- 60 o cuando y₁ representa CR_{7a}, este R_{7a} puede tomarse junto con un R₇ en un átomo de carbono adyacente para formar -CH=CH-NH- o -N=CH-NH-;
- X es -CR₁R_{1a}⁻, -CH₂-CHR₁⁻;
- 65

- R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R_{1a} es hidrógeno;
- 5 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NR_{9a}R_{9b}, ciano y alquiloxi C₁₋₄;
- R_{2b} es hidrógeno; o
- 10 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂-, -CH₂-NR_{2c}-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NR_{2c}-CH₂- o =O;
- R_{2c} es hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo ciano; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b};
- 15 R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₆- opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un -NR_{10a}R_{10b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un -NR_{10a}R_{10b}; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; -S(=O)₂-NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un R₁₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄; o R₁₄;
- 20 R_{4a} es hidrógeno;
- R_{4b} es hidrógeno; o
- R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- 30 Y es -O- o -C(=O)-;
- Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;
- 35 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};
- El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- 40 cada uno R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;
- o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);
- 45 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄;
- alquilcarbonil C₁₋₄-; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino y mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino;
- 50 R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cianoalquilo C₁₋₆;
- alquilo C₁₋₆ sustituido con un NR_{9a}R_{9b}; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -C(=O)-NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo;
- alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
- 60 mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆- sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono o polihaloalquilcarbonil C₁₋₆-; mono o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

R_{11} es ciano; $-NR_{10a}R_{10b}$; alquiloxi C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; $-NR_{13}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; $-NR_{13}-S(=O)_2-NR_{9a}R_{9b}$; alquilcarboniloxi C_{1-6} ; $-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$; $-O-C(=O)-NR_{10a}R_{10b}$; $-COOH$;

5 $-P(=O)(OH)_2$; o $-P(=O)(O$ -alquilo $C_{1-4})_2$;

R_{12} es $-NR_{9a}R_{9b}$, alquiloxi C_{1-6} o ciano;

R_{13} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10 R_{14} es un heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} y $NR_{9a}R_{9b}$;

15 x_1 es CR_{5a} o N;

x_2 es CR_{5b} ;

x_3 es CR_{5c} o N;

20 cada R_{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,

alquiloxi C_{1-4} e hidroxilo;

25 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$; alquilo C_{1-6} sustituido con un ciano; alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C_{2-6} ; C_{1-6} -alquil-O-carbonil-; alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} -alquiloxi C_{1-6} en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} están sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquiloxi C_{1-6} sustituido con un ciano; y alquiloxi C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

30 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido opcionalmente con un ciano; hidroxilo; ciano; mono- o polihaloalquiloxi C_{1-6} ; mono- o polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquenilo C_{2-6} ; alquiloxi C_{1-4} ; $-Si(CH_3)_3$;

35 alquilo C_{1-6} sustituido con un R_{12} ; alquil C_{1-6} -O-carbonil-; o alquiloxi C_{1-6} sustituido con un R_{12} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

40 y_1 es CR_{7a} o N;

y_2 es CH;

45 R_{7a} es hidrógeno;

R_7 es hidrógeno, $-NH_2$, $-CH_2OH$, halo o ciano;

50 o cuando y_1 representa CR_{7a} , este R_{7a} puede tomarse junto con un R_7 en un átomo de carbono adyacente para formar $-CH=CH-NH-$;

X es $-CR_1R_{1a}$ -, $-CH_2-CHR_1-$;

55 R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_{1a} es hidrógeno;

60 R_{2a} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente $-NR_{9a}R_{9b}$;

R_{2b} es hidrógeno; o

R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NR_{2c}-CH_2-$ o $=O$;

65 R_{2c} es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} sustituido con un $-NR_{9a}R_{9b}$;

R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

5 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo y un alquiloxi C₁₋₆; R_{10a}R_{10b}N-alquilcarbonil C₁₋₆-; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -(C=O)-R₁₄; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄;

R_{4a} es hidrógeno;

10 R_{4b} es hidrógeno; o

R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;

15 Y es -O- o -C(=O)-;

Z es -CHR₆- o -CH₂-C≡C-;

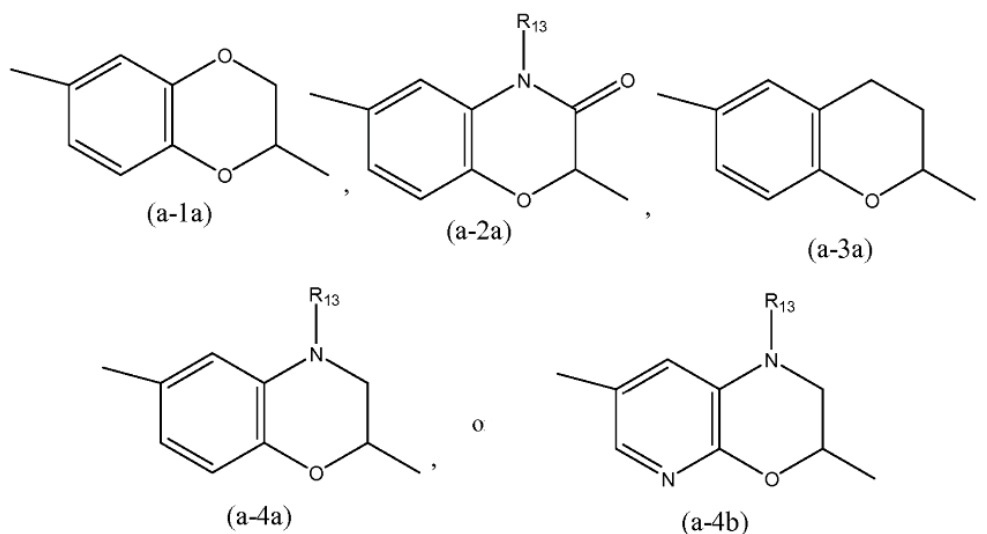
20 R₆ es hidrógeno; alquil C₁₋₄-O-carbonil-; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alquilo C₁₋₄ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; o -C(=O)-NR_{9a}R_{9b};

El anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

25 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; alquilo C₁₋₄ o halo;

o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un bicyclo de fórmula (a-1a), (a-2a), (a-3a), (a-4a) o (a-4b):

30



35 R_{9a} y R_{9b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; o alquilo C₁₋₄;

R_{10a} y R_{10b} cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₆-O-carbonil-; mono- o polihaloalquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo;

40 R₁₁ es ciano; -NR_{10a}R_{10b}; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆-; -C(=O)-NR_{10a}R_{10b}; -COOH; o -P(=O)(O-alquilo C₁₋₄)₂;

R₁₂ es -NR_{9a}R_{9b}, alquiloxi C₁₋₆ o ciano;

45 R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo y alquilo C₁₋₄;

- 5 x₁ es CR_{5a} o N;
 x₂ es CR_{5b};
 x₃ es CR_{5c} o N;
- 10 cada R₁₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, halo,
 y alquiloxi C₁₋₄;
- 15 R_{5a} y R_{5c} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno; hidroxilo; ciano;
 halo; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con un -NR_{9a}R_{9b}; alquiloxi C₁₋₆
 alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo; alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆;
- 20 R_{5b} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente con un ciano; ciano; mono- o
 polihaloalquiloxi C₁₋₆; mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo; alqueno C₂₋₆;
 alquiloxi C₁₋₄; -Si(CH₃)₃; alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₂; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
- 25 y₁ es CH o N;
 y₂ es CH;
- 30 R₇ es hidrógeno o -NH₂;
 X es CH₂;
- R_{2a} es hidrógeno;
- 35 R_{2b} es hidrógeno; o
 R_{2a} y R_{2b} se toman juntos para formar -CH₂-CH₂- o -CH₂-NH-CH₂-;
- 40 R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
 alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₁; o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R₁₄;
- R_{4a} es hidrógeno;
- 45 R_{4b} es hidrógeno; o
 R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
- 50 Y es -O-;
 Z es -CHR₆-;
- R₆ es hidrógeno;
- 55 El anillo A es fenilo o piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos
 sustituyentes R₈;
- cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o halo;
- 60 o un sustituyente R₈ en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z puede tomarse junto con el
 sustituyente R₆ de Z, mediante el cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-3a);
- R₁₁ es alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; o -C(=O)-NR_{10a}R_{10b};
- 65 R_{10a} y R_{10b} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₄ es un heterociclilo saturado de 5 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄;

- 5 x₁ es CR_{5a} o N;
 x₂ es CR_{5b};
 x₃ es CR_{5c};
- 10 cada R₁₅ es hidrógeno;
 R_{5a} es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆;
- 15 R_{5b} es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; mono o polihaloalquiloxi C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un ciano; alquiloxi C₁₋₄; o alquil C₁₋₆-O-carbonil-;
 R_{5c} es hidrógeno.
- 20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 y₁ es CH;
 y₂ es CH;
- 25 R₇ es hidrógeno;
 X es CH₂;
- 30 R_{2a} es hidrógeno;
 R_{2b} es hidrógeno;
- 35 R₃ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;
 R_{4a} y R_{4b} se toman juntos para formar =O;
 Y es -O-;
- 40 Z es -CH₂-;
 El anillo A es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; ciano; o F;
- 45 x₁ es CH;
 x₂ es CR_{5b};
- 50 x₃ es CH;
 cada R₁₅ es hidrógeno;
 R_{5b} es isopropilo o ciclopropilo.
- 55 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;
- 60 cada R₈ es independientemente hidrógeno; alquiloxi C₁₋₄; hidroxilo; ciano; o halo.
- 65 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros, que contiene dicho heterociclilo uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈;

cada R_8 es independientemente hidrógeno; alquiloxi C_{1-4} ; hidroxilo; ciano; o halo.

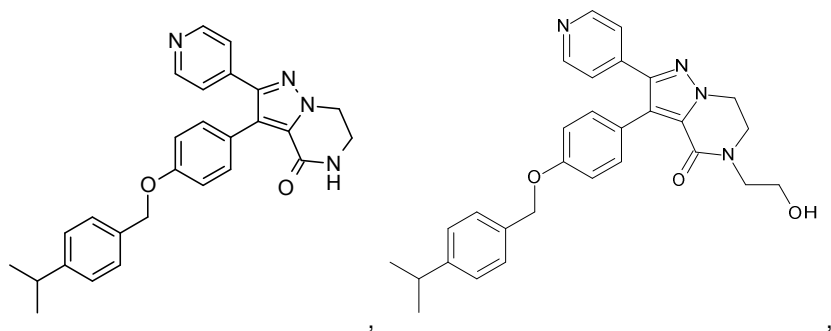
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es fenilo o un heterociclilo aromático de 6 miembros saturado, parcialmente saturado o aromático que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; en donde el fenilo o el heterociclilo está sustituido con un sustituyente R_8 en un átomo adyacente al átomo que porta el sustituyente Y-Z, y dicho sustituyente R_8 se toma conjuntamente con el sustituyente R_6 de Z, mediante lo cual el anillo A junto con Y-Z forma un biciclo de fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde x_1 y x_3 son CH; x_2 es CR_{5b} ; R_{5b} es isopropilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde y_1 e y_2 son CH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

15



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

20 y N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25

13. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer de ovario, angiosarcoma, hemangioendotelio epitelioide, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cáncer de mama y leucemia mieloide crónica.

30

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad o afección se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinoma y glioblastoma multiforme.

35