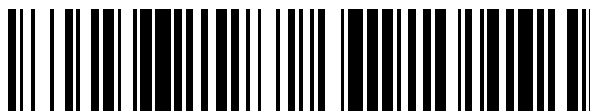


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 658**

51 Int. Cl.:

**C07D 455/02** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2014 PCT/US2014/057572**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15048363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014 E 14849935 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3049081**

54 Título: **Derivados de quinolizina sustituidos útiles como inhibidores de integrasa del VIH**

30 Prioridad:

**27.09.2013 US 201361883463 P**

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

**23.06.2020**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**YU, TAO;  
ZHANG, YONGLIAN;  
WADDELL, SHERMAN TIM;  
STAMFORD, ANDREW;  
WAI, JOHN, S.;  
COLEMAN, PAUL, J.;  
SANDERS, JOHN, M. y  
FERGUSON, RONALD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 768 658 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 quinolizina sustituidos útiles como inhibidores de integrasa del VIH

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de quinolizina sustituidos, composiciones que comprenden al menos un derivado de quinolizina sustituido, y los derivados de quinolizina sustituidos para su uso en el tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto.

10

**Antecedentes de la invención**

Un retrovirus designado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como virus VIH de tipo 1 (VIH-1) y virus de tipo 2 (VIH-2), es el agente etiológico de la enfermedad compleja que incluye la destrucción progresiva del sistema inmunitario (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y la degeneración del sistema nervioso central y periférico. Una característica común de la replicación de retrovirus es la inserción mediante integrasa codificada por el virus de ADN +provírico en el genoma de la célula huésped, una etapa requerida en la replicación del VIH en los monocitos y los linfocitos T humanos. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en tres etapas: el ensamblaje de un complejo de nucleoproteínas estable con secuencias de ADN vírico; la escisión de dos nucleótidos del extremo 3' del ADN provírico lineal; la unión covalente del extremo 3' OH cortado del ADN provírico en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del huésped. La cuarta etapa en el proceso, la síntesis de reparación del hueco resultante, se puede lograr mediante enzimas celulares.

15

20

La secuenciación de nucleótidos del VIH muestra la presencia de un gen pol en un marco de lectura abierto [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. La homología de secuencia de aminoácidos proporciona pruebas de que la secuencia pol codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y una proteasa del VIH [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. Se ha mostrado que estas tres enzimas son esenciales para la replicación del VIH.

25

30 Las siguientes referencias pueden ser de interés como antecedentes:

Las Publicaciones Internacionales N.º WO 11/045330 y WO 11/121105 divulgan compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

35

Kinzel et al., Tet. Letters 2007, 48(37): págs. 6552-6555 divulgan la síntesis de tetrahidropiridopirimidonas como un andamiaje para inhibidores de la integrasa del VIH-1.

Ferrara et al., Tet. Letters 2007, 48(37), págs. 8379-8382 divulgan la síntesis de un derivado de hexahidropirimido[1,2-a]azepin-2-carboxamida útil como un inhibidor de la integrasa del VIH.

40

Muraglia et al., J. Med. Chem. 2008, 51: 861-874 divulga el diseño y la síntesis de pirimidinonas bicíclicas como inhibidores de la integrasa del VIH-1 potentes y biodisponibles por vía oral.

El documento US2004/229909 divulga ciertos compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa.

Los documentos US 7232819 y US 2007/0083045 divulgan ciertas 5,6-dihidroxipirimidin-4-carboxamidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

45

Los documentos US 7169780, US 7217713, y US 2007/0123524 divulgan ciertas 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamidas N-sustituidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 7279487 divulga ciertas hidroxinaftiridinona carboxamidas que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

Los documentos US 7135467 y US 7037908 divulgan ciertas pirimidinas carboxamidas que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

50

El documento US 7211572 divulga ciertos compuestos de anillos condensados nitrogenosos que son inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 7414045 divulga ciertas tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidina carboxamidas, hexahidropirimido[1,2-a]azepina carboxamidas y compuestos relacionados que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

55

El documento US 8129385 divulga ciertas hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamidas, y compuestos relacionados que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento WO 2006/103399 divulga ciertas tetrahidro-4H-pirimidooxazepina carboxamidas, tetrahidropirazinopirimidina carboxamidas, hexahidropirimidodiazepina carboxamidas, y compuestos relacionados que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

60

El documento US 2007/0142635 divulga procesos para preparar hexahidropirimido[1,2-a]azepin-2-carboxilatos y compuestos relacionados.

El documento US 2007/0149556 divulga determinados derivados de hidroxipirimidinona que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

También se divulgan diversos compuestos de pirimidinona útiles como inhibidores de la integrasa del VIH en los documentos US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859, y US 7419969.

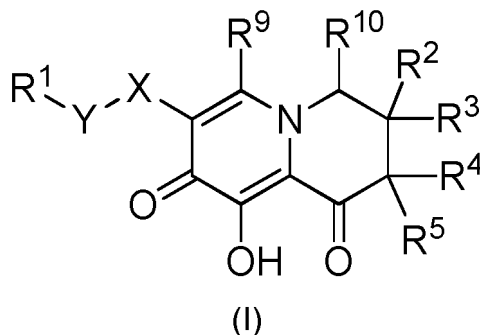
65

El documento US 2007/0111984 divulga una serie de compuestos de pirimidinona bicíclica útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

Los documentos US 2006/0276466, US 2007/0049606, US 2007/0111985, US 2007/0112190, US 2007/0281917, US 2008/0004265 divulgan, cada uno, una serie de compuestos de pirimidinona bicíclica útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

## 5 Compendio de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona Compuestos de Fórmula (I):



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

15

X es -NHC(O)-;

Y es CH<sub>2</sub>;

20

R<sup>1</sup> se selecciona de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en la que dicho grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R<sup>8</sup>;

25

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, u -OR<sup>7</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros o un heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, en la que dicho grupo cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, dicho grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros y dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

30

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> u -OR<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -OR<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35

cada aparición de R<sup>6</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada aparición de R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

cada aparición de R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> y -NHC(O)R<sup>7</sup>;

40

R<sup>9</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada aparición de R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub> y -C(O)R<sup>12</sup>; y

45

cada aparición de R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en la que dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, dicho grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R<sup>8</sup>.

50

Los compuestos de Fórmula (I) (también denominados en el presente documento como "derivados de quinolizina sustituidos") y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles, por ejemplo, para inhibir la replicación vírica de VIH o la actividad del replicón, o para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto. Sin quedar ligados a teoría específica alguna, se cree que los derivados de quinolizina sustituidos inhiben la replicación vírica de VIH mediante la inhibición de la integrasa del VIH.

55

Por consiguiente, la presente invención proporciona al menos un derivado de quinolizina sustituido para su uso en el tratamiento o prevención de la infección por VIH en un sujeto.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye derivados de quinolizina sustituidos, composiciones que comprenden al menos un derivado de quinolizina sustituido, y los derivados de quinolizina sustituidos para su uso en el tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto.

### Definiciones y abreviaturas

Los términos usados en el presente documento tienen su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición de los mismos. No obstante y excepto cuando se indique lo contrario, las siguientes definiciones son de aplicación por toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones son de aplicación independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos, a menos que se indique de otro modo. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "-O-alquilo", etc.

Como se usan en el presente documento, y por toda la presente la presente divulgación, los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, se entenderán como que tienen los siguientes significados:  
Un "sujeto" es un ser humano o un mamífero no humano. En una realización, un sujeto es un ser humano. En otra realización, un sujeto es un primate. En otra realización, un sujeto es un mono. En otra realización, un sujeto es un chimpancé. En aún otra realización, un sujeto es un macaco Rhesus.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de derivado de quinolizina sustituido y/o a un agente terapéutico adicional, o a una composición del mismo que se eficaz en la inhibición de la replicación del VIH y en la producción del efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado cuando se administra a un sujeto que padece infección por VIH o SIDA. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz se puede referir a cada agente individual o a la combinación como un todo, en la que las cantidades de todos los agentes administrados son conjuntamente eficaces, pero en la que el agente componente de la combinación puede no encontrarse presente de forma individual en una cantidad eficaz.

El término "prevenir", como se usa en el presente documento, con respecto a una infección vírica por VIH o el SIDA, se refiere a reducir la probabilidad o la gravedad de la infección por VIH o el SIDA.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado por un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alqueno-O-alquilo, alquiltio, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. A menos que se indique de otro modo, un grupo alquilo está sin sustituir.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alqueno contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alqueno contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alqueno-O-alquilo, alquiltio, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique de otro modo, un grupo alqueno está sin sustituir.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquino puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquino contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquino contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. Un grupo

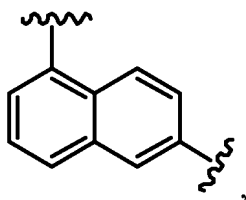
alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilenilo-O-alquilo, alquiltio, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique de otro modo, un grupo alquinilo está sin sustituir.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un enlace. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-. En una realización, un grupo alquilenilo tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo es ramificado. En otra realización, un grupo alquilenilo es lineal. En una realización, un grupo alquilenilo es -CH<sub>2</sub>-. La expresión "alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

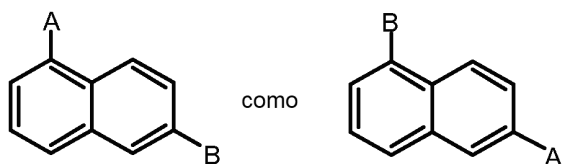
El término "alqueniilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueniilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueniilo se ha reemplazado por un enlace. Los ejemplos de grupos alqueniilo incluyen -CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH-. En una realización, un grupo alqueniilo tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alqueniilo tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alqueniilo es ramificado. En otra realización, un grupo alqueniilo es lineal. La expresión "alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alqueniilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>" se refiere a un grupo alqueniilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. En una realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoilo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo es fenilo. A menos que se indique de otro modo, un grupo arilo está sin sustituir.

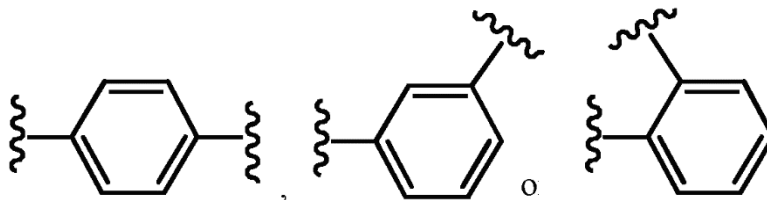
El término "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un carbono del anillo de un grupo arilo. Un grupo arileno se puede obtener a partir de un sistema anular monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arileno contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En otra realización, un grupo arileno es un grupo naftileno. En otra realización, un grupo arileno es un grupo fenileno. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. Un grupo arileno es divalente y cualquier enlace disponible en un grupo arileno puede conectarse con cualquier grupo flanqueante del grupo arileno. Por ejemplo, el grupo "A-arileno-B", en el que el grupo arileno es:



se entiende como que representa tanto:



En una realización, un grupo arileno puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arileno incluyen fenileno y naftaleno. En una realización, un grupo arileno está sin sustituir. En otra realización, un grupo arileno es:

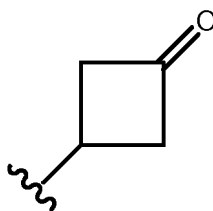


5

A menos que se indique de otro modo, un grupo arileno está sin sustituir.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular mono- o multicíclico, no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo" también incluye un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. En una realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. La expresión "cicloalquilo de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique de otro modo, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. Un átomo de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de tal grupo cicloalquilo (al que también denominado en el presente documento como grupo "cicloalcanoilo") incluye ciclobutanoilo:

25



El término "halo", como se usa en el presente documento, quiere decir -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo está sustituido con de 1 a 3 átomos de F. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  y  $-\text{CCl}_3$ . La expresión "haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

35

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un grupo -OH. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ . La expresión "hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

40

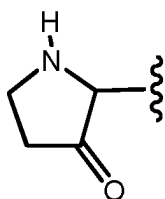
El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico y tiene 9 o 10 átomos en el anillo. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente

50

oxidado para dar el N-óxido correspondiente. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares, y todas las formas isoméricas de los mismos. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros condensado con un anillo de benceno. A menos que se indique de otro modo, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S, N o Si, y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono en el anillo, un átomo de silicio en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. En aún otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Cualquier grupo -NH en un anillo de heterocicloalquilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos), y similares; dichos grupos heterocicloalquilo protegidos se consideran parte de la presente invención. El término "heterocicloalquilo" también incluye un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo monocíclico incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, delta-lactama, delta-lactona y similares, y todos los isómeros de los mismos.

Un átomo de carbono en el anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de un grupo heterocicloalquilo de este tipo es:



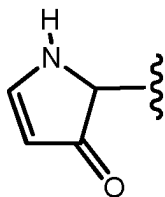
En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 5 a 8 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo bicíclico que tiene de 8 a 11 átomos en el anillo. A menos que se indique de otro modo, un grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que es no aromático y contiene al menos un doble enlace endocíclico entre dos átomos adyacentes en el anillo. Un grupo heterocicloalquenilo puede estar unido a través de un carbono en el anillo, un átomo de silicio en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquenilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. En aún otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquenilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular. Cualquier grupo -NH en un anillo de heterocicloalquenilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como

un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos), y similares; dichos grupos heterocicloalquenilo protegidos se consideran parte de la presente invención. El término "heterocicloalquenilo" también incluye un grupo heterocicloalquenilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema anular" que

5 pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido.

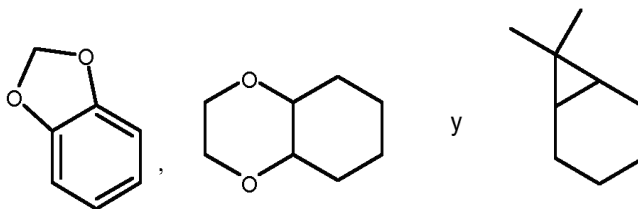
10 Un átomo de carbono en el anillo de un grupo heterocicloalquenilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de un grupo heterocicloalquenilo de este tipo es:



15 En una realización, un grupo heterocicloalquenilo es un heterocicloalquenilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquenilo es un heterocicloalquenilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "heterocicloalquenilo monocíclico de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquenilo monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquenilo monocíclico de 5 a 8 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquenilo monocíclico que tiene de 5 a 8 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquenilo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquenilo bicíclico que tiene de 8 a 11 átomos en el anillo. A menos que se indique de otro modo, un grupo heterocicloalquenilo está sin sustituir.

20 La expresión "sustituyente de sistema anular", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye a un hidrógeno disponible en el sistema anular. Los sustituyentes de sistema anular pueden ser iguales o diferentes, estando cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, -alquilenilo-arilo, -arileno-alquilo, -alquilenilo-heteroarilo, -alquenileno-heteroarilo, -alquinileno-heteroarilo, -OH, hidroxialquilo, haloalquilo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, -alquilenilo-O-alquilo, -O-arilo, -O-alquilenilo-arilo, acilo, -C(O)-arilo, halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)O-arilo, -C(O)O-alquilenilo-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-alquilenilo-arilo, -S-alquilenilo-heteroarilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilenilo-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilenilo-heteroarilo, -Si(alquilo)<sub>2</sub>, -Si(arilo)<sub>2</sub>, -Si(heteroarilo)<sub>2</sub>, -Si(alquil)(arilo), -Si(alquil)(cicloalquilo), -Si(alquil)(heteroarilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH(alquilo), -N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>), -alquilenilo-N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>), -C(O)N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>N(Y<sub>1</sub>)(Y<sub>2</sub>), en los que Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y -alquilenilo-arilo.

35 "Sustituyente de sistema anular" también puede significar un único resto que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema anular. Ejemplos de dicho resto son metilendioxi, etilendioxi, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, y similares, que forman restos tales como, por ejemplo:



40 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

50 La expresión "en forma sustancialmente pura", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya aislado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), una fuente natural, o una combinación de los mismos. La expresión "en forma sustancialmente pura", también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya



obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

5 También debe tenerse en cuenta que se supone que cualquier carbono, así como un heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en el presente documento, tienen el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

10 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto quiere decir que el grupo se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la técnica, así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

15 Cuando cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, alquilo, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I), su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición, a menos que se indique de otro modo.

20 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 En el presente documento también se describen profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para proporcionar un derivado de quinolizina sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Por ejemplo, si un derivado de quinolizina sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcanoiloximetilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocixarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocixarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocixarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocixarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocixarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)amino-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-di alquilcarbamoil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), y similares.

45 De manera similar, si un derivado de quinolizina sustituido contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco se puede formar mediante el reemplazo de uno o más de los átomos de hidrógeno de los grupos alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcocixarboniloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alcocixarbonilaminometilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), succinoilo, alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), α-amino-alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

50 Si un derivado de quinolizina sustituido incorpora un grupo funcional de amina, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonil-, RO-carbonil-, NRR'-carbonil-, en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), bencilo, un α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup> en el que Y<sup>1</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup> en el que Y<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e Y<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); carboxi alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup> en el que Y<sup>4</sup> es H o metilo e Y<sup>5</sup> es mono-N- o di-N,N-alquilamino morfolino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

60 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico que se obtienen por esterificación del grupo hidroxilo de un compuesto hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico de la agrupación éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, sec-butilo o n-butilo), alcóxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-(alquilo C<sub>1-4</sub>) o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido, incluyendo los que se corresponden con aminoácidos tanto naturales como no naturales (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato se pueden esterificar adicionalmente

mediante, por ejemplo, un alcohol C<sub>1-20</sub> o un derivado reactivo del mismo, o mediante un 2,3-di acilo (C<sub>6-24</sub>) glicerol.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTechours. , 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante comporta disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente, y enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales que se aíslan entonces por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopía de IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los derivados de quinolizina sustituidos pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que una referencia a un derivado de quinolizina sustituido en el presente documento incluye una referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un derivado de quinolizina sustituido contiene tanto un resto básico, tal como una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxica, fisiológicamente aceptable). En otra realización, la sal es distinta de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de los Compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de quinolizina sustituido con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que, generalmente, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web).

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminos orgánicas) tales como dicitclohexilamina, t-butil amina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

La totalidad de tales sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También se pueden preparar compuestos estereoquímicamente puros mediante el uso de materiales de partida quirales o mediante el empleo de técnicas de resolución de sal. Además, algunos de los

derivados de quinolizina sustituidos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar directamente usando técnicas cromatográficas quirales.

- 5 También es posible que los derivados de quinolizina sustituidos puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de tales formas quedan englobadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

- 10 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Si un derivado de quinolizina sustituido incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

- 15 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos de la invención.

- 20 En los Compuestos de Fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ ). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los Compuestos de Fórmula (I) enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos. En una realización, un Compuesto de Fórmula (I) tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio.

- 35 Los derivados de quinolizina sustituidos son útiles en la medicina humana y veterinaria para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto. En una realización, los derivados de quinolizina sustituidos pueden ser inhibidores de la replicación vírica del VIH. En una realización específica, los derivados de quinolizina sustituidos son inhibidores del VIH-1. Por consiguiente, los derivados de quinolizina sustituidos son útiles para tratar las infecciones por VIH y el SIDA. De acuerdo con la invención, los derivados de quinolizina sustituidos se pueden administrar a un sujeto que necesita el tratamiento o la prevención de la infección por VIH.

- 40 Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona al menos un derivado de quinolizina sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un sujeto. En una realización específica, la presente invención proporciona al menos un derivado de quinolizina sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del SIDA en un sujeto.

#### 50 **Lista de abreviaturas**

Anál.	= analítico
ACN	= acetonitrilo
AcOH	= ácido acético
<i>n</i> -BuLi	= <i>n</i> -butil litio
BnBr	= bromuro de bencilo
a	= ancho
calc.	= calculado
<i>m</i> -CPBA	= ácido 3-cloroperoxibenzoico

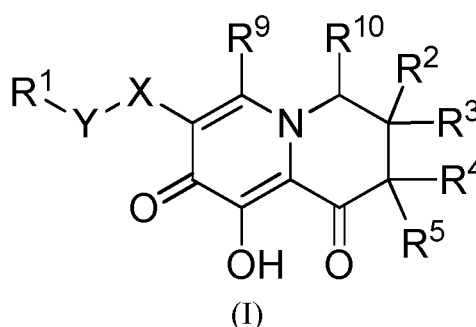
d	= doblete
DBU	= 1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCM	= diclorometano
DEA	= dietilamina
DIPEA o DIEA	= <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	= dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
ESI	= ionización por electronebulización
Et <sub>2</sub> O	= éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	= trietilamina
EtOAc	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
HCl	= ácido clorhídrico
HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	= alcohol <i>iso</i> -propílico
IPAc	= acetato de <i>iso</i> -propilo
KF	= titulación de Karl-Fischer (para determinar el contenido de agua)
KO <sup><i>t</i></sup> -Bu	= <i>terc</i> -butóxido potásico
LCMS	= cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiHMDS	= hexametil silazano de litio
m	= multiplete
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= alcohol metílico
MPa	= milipascal
MS	= espectroscopía de masas
MTBE	= metil <i>terc</i> -butil éter
NaHCO <sub>3</sub>	= bicarbonato sódico
NBS	= <i>N</i> -bromosuccinimida
NHS	= suero humano normal
NMP	= <i>N</i> -metilpirrolidina
RMN	= espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Piv	= pivalato, 2,2-dimetilpropanoílo
Pd/C	= paladio sobre carbono

ta	= temperatura ambiente
s	= singlete
SFC	= cromatografía de fluidos supercríticos
SiO <sub>2</sub>	= gel de sílice
t	= triplete
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía de capa fina
TMSN <sub>3</sub>	= trimetilsilil azida
p-TsOH	= ácido para-tolueno sulfónico
% en peso	= porcentaje en peso

**Los Compuestos de Fórmula (I)**

La presente invención proporciona derivados de quinolizina sustituidos de Fórmula (I):

5



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se han definido anteriormente para los Compuestos de Fórmula (I).

10

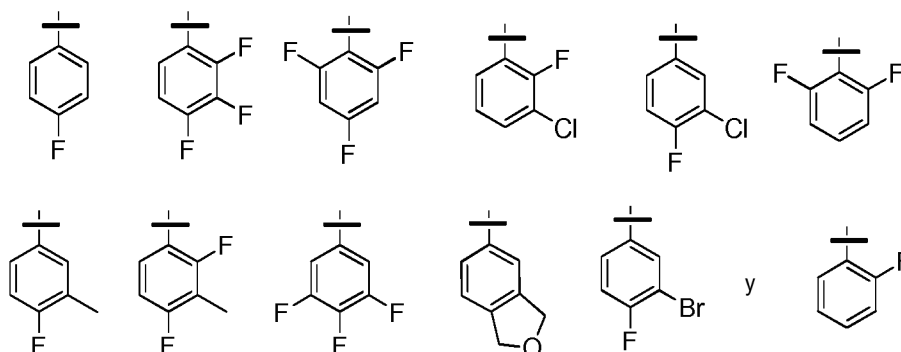
En una realización, R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

En otra realización, R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

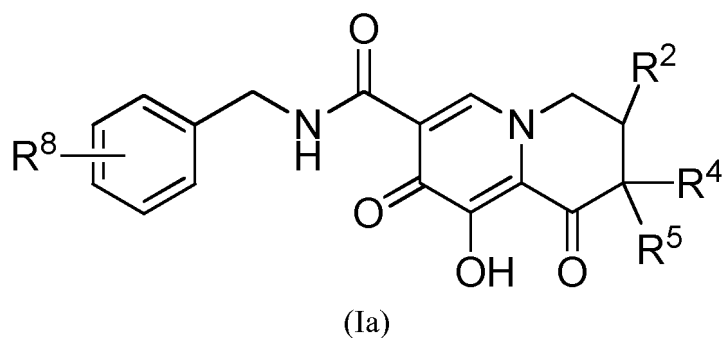
15

En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona de:



- En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo que está sustituido con uno o más grupos halo.
- En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo que está sustituido con 1-3 grupos halo.
- 5 En aún otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo que está sustituido con uno o dos grupos F.
- En otra realización, R<sup>1</sup> es 4-fluorofenilo.
- Todavía en otra realización, R<sup>1</sup> es 2,4-difluorofenilo.
- 10 En otra realización, R<sup>1</sup> es 3-cloro-2-fluorofenilo.
- En una realización, el grupo R<sup>1</sup>-Y- es fenil-CH<sub>2</sub>-, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con 1-3 grupos, seleccionados independientemente de F y Cl.
- 15 En otra realización, el grupo R<sup>1</sup>-Y- es fenil-CH<sub>2</sub>-, en el que dicho grupo fenilo está sustituido con uno o dos grupos F.
- En una realización, R<sup>2</sup> es H.
- 20 En otra realización, R<sup>2</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En una realización, R<sup>3</sup> es H.
- En otra realización, R<sup>3</sup> es -OH.
- 25 En una realización, R<sup>3</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En otra realización, R<sup>3</sup> es metoxi.
- 30 En una realización, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, -OH u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En otra realización, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es -OH u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En otra realización, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es metoxi.
- 35 En una realización, R<sup>4</sup> es H.
- En otra realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 40 En otra realización, R<sup>4</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En aún otra realización, R<sup>4</sup> es metilo.
- En otra realización, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.
- 45 En otra realización, R<sup>5</sup> es metilo.
- En otra realización, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 50 En aún otra realización, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno metilo.
- En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros.
- 55 En una realización, R<sup>3</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>4</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En una realización, R<sup>9</sup> es H.
- En otra realización, R<sup>10</sup> es H.
- 60 En otra realización, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno H.
- En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,  
en la que:

- 5  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros;  
y  
10  $R^8$  representa 1 o 2 sustituyentes del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de halo.

En una realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros o un heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, dicho grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros y dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos  $R^8$ , que pueden ser iguales o diferentes;

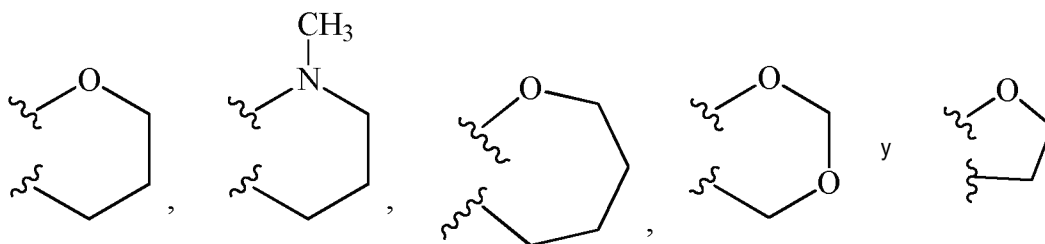
En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros,  $R^3$  es H y  $R^5$  es metilo.

En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros.

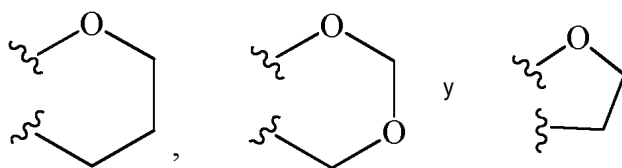
25 En aún otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros.

En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo 1,3-dioxano o un grupo 1,4-dioxano.

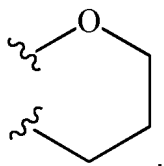
30 En una realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo seleccionado de:



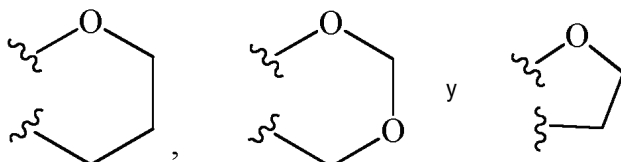
35 En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo seleccionado de:



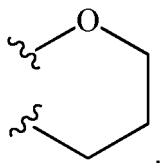
40 En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia),  $R^2$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar el siguiente grupo:



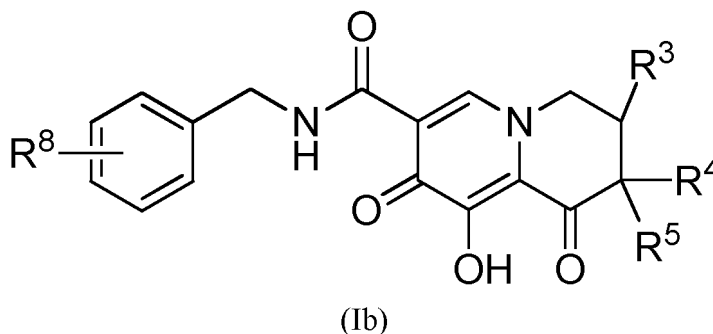
5 En una realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), R<sup>3</sup> es H; R<sup>5</sup> es metilo; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo seleccionado de:



10 En otra realización, para los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), R<sup>3</sup> es H; R<sup>5</sup> es metilo; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo que tiene la estructura:



15 En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen la fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

20

R<sup>3</sup> es H u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

y

R<sup>8</sup> representa 1 o 2 sustituyentes del grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de halo.

25

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es H.

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

30

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es metoxi.

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es H.

35

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es metilo.

40

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.



En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>5</sup> es metilo.

5

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10

En aún otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno metilo.

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>4</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

15

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> es metilo.

20

En una realización, para los compuestos de fórmula (Ib), R<sup>8</sup> representa un sustituyente para fluoro y un sustituyente orto fluoro.

En una realización, las variables X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> para los Compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre sí.

25

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) se encuentran en forma sustancialmente pura.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes:

30

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) La composición farmacéutica de (a), que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antiviricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos.

35

(c) La composición farmacéutica de (b), en la que el agente antivirico frente al VIH es un antivirico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

40

(d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de Fórmula (I) y (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antiviricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos; en el que el compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz para inhibir la replicación de VIH, o para tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH.

45

(e) La combinación de (d), en la que el agente antivirico frente al VIH es un antivirico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(f) Un Compuesto de Fórmula (I) para su uso en la inhibición de la replicación del VIH en un sujeto.

50

(g) Un Compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y/o la reducción de la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH en un sujeto.

(h) El compuesto para su uso de (g), en el que el Compuesto de Fórmula (I) se administra junto con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antiviricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos.

55

(i) El compuesto para su uso de (h), en el que el agente antivirico frente al VIH es un antivirico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(j) La composición farmacéutica de (a), (b) o (c) o la combinación de (d) o (e) para su uso en la inhibición de la replicación del VIH en un sujeto.

60

(k) La composición farmacéutica de (a), (b) o (c) o la combinación de (d) o (e) para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y/o la reducción de la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH en un sujeto.

65

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención para su uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) medicina, (b) inhibir la replicación de VIH o (c) tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH. En

estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear opcionalmente junto con uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados de entre agentes antivíricos frente al VIH, agentes anti-infecciosos e inmunomoduladores.

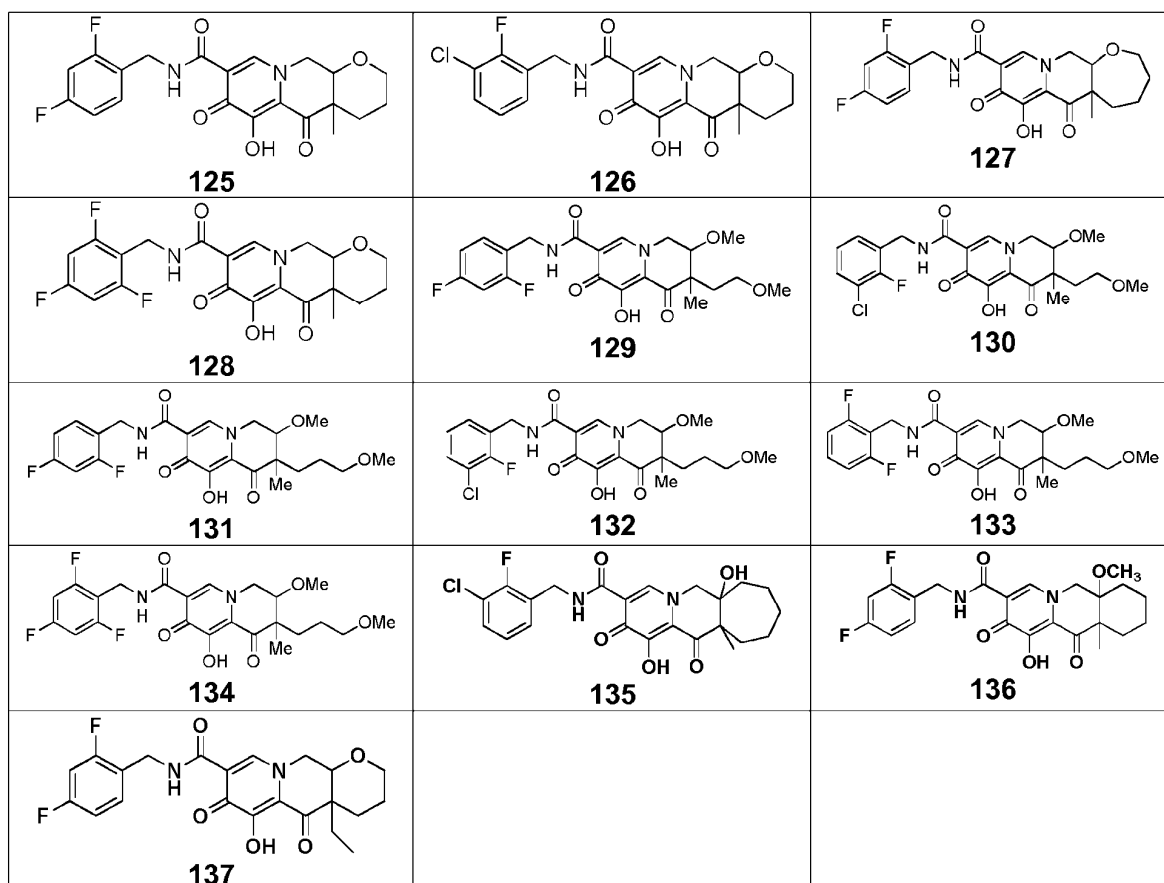
- 5 Las realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas y combinaciones expuestas en (a)-(k) anteriores y los usos expuestos en el párrafo anterior, en las que el compuesto de la presente invención que se emplea en la misma es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características de los compuestos descritos anteriormente. En la totalidad de las presentes realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, según sea apropiado.
- 10 Se entiende que las referencias a compuestos incluirían el compuesto en su presente forma así como en diferentes formas, tales como polimorfos, según sea aplicable.

Adicionalmente, se ha de entender que las realizaciones de compuestos y composiciones que se proporcionan como (a) a (k) anteriormente han de entenderse como que incluyen todas las realizaciones de los compuestos, incluyendo aquellas realizaciones que son el resultado de combinaciones de realizaciones.

En el presente documento, se puede hacer referencia a los Compuestos de Fórmula (I) por estructura química y/o por nombre químico. En el caso en el que se proporcionan tanto la estructura como el nombre de un Compuesto de Fórmula (I) y se encuentra que existe una discrepancia entre la estructura química y el nombre químico correspondiente, se entiende que predominará la estructura química.

Los ejemplos de los Compuestos de Fórmula (I) incluyen los compuestos según se expone en los Ejemplos a continuación, los compuestos **125-137** según se expone inmediatamente a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

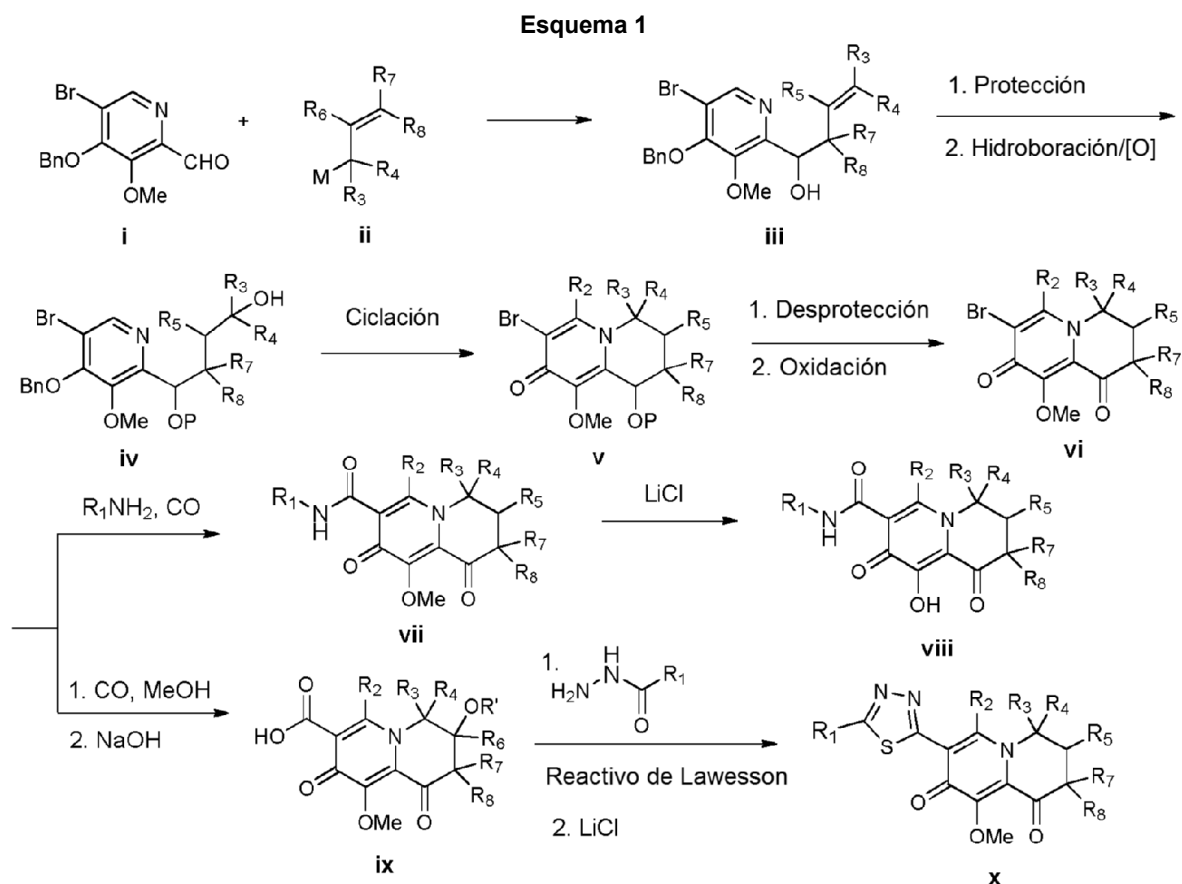


#### Métodos para preparar los Compuestos de Fórmula (I)

- 30 Los Compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida conocidos o fáciles de preparar, siguiendo métodos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Métodos útiles para preparar los Compuestos de Fórmula (I) se exponen en los Ejemplos a continuación y se generalizan en los Esquemas 1 y 2 a continuación. Rutas de síntesis alternativas y estructuras análogas serán evidentes a los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

El Esquema 1 describe un método para preparar los compuestos de fórmula (I), que corresponde a los compuestos de 4-piridinona tetracíclica puenteados de Fórmula (I).

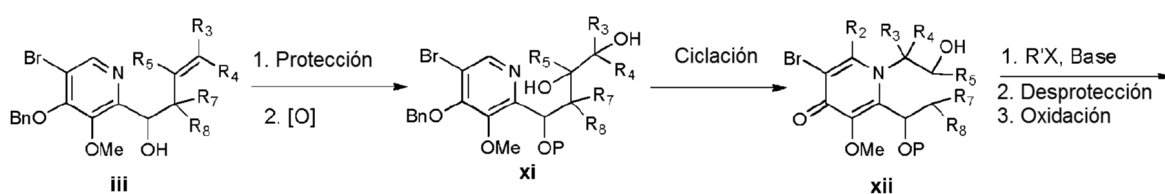
5

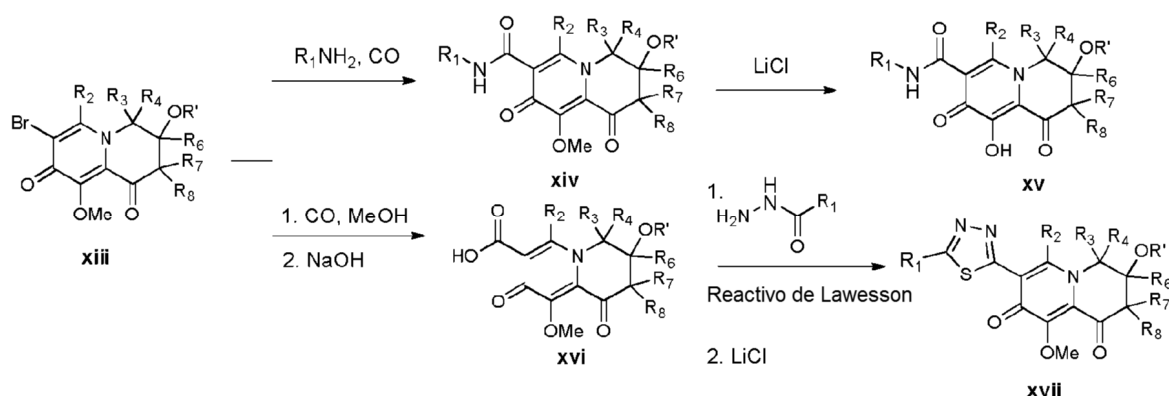


En el que M es un metal capaz de participar en una reacción  $S_N2'$  (es decir, Sn, In y Mg).

- 10 Un compuesto de piridil aldehído de fórmula i puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula ii para proporcionar un compuesto de fórmula iii. El grupo hidroxilo de iii puede protegerse a continuación, y la olefina puede oxidarse a través de hidrobioración, y el alcohol correspondiente iv puede ciclarse posteriormente para proporcionar los compuestos bicíclicos de fórmula v. El grupo hidroxilo de v puede desprotegerse a continuación y oxidarse para proporcionar las cetonas bicíclicas de fórmula vi que pueden convertirse en sus derivados de amida de fórmula vii usando una amina y monóxido de carbono, después pueden hacerse reaccionar con cloruro de litio para convertir el grupo metoxi de vii en el grupo hidroxilo correspondiente y proporcionar los compuestos de fórmula viii, que corresponden a los compuestos de fórmula (I) en la que X es -NHC(O)-. Como alternativa, un compuesto de fórmula vi puede oxidarse para dar los ácidos carboxílicos de fórmula ix que pueden ciclarse posteriormente para proporcionar los derivados de 1,3,4-tiadiazol de fórmula x, que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que X es heteroarilo de 5 o 6 miembros.
- 20

**Esquema 2**





El grupo hidroxilo de una olefina de fórmula iii puede protegerse y la olefina puede oxidarse para proporcionar los dioles correspondientes de fórmula xi, que pueden ciclarse posteriormente para proporcionar los compuestos bicíclicos de fórmula xii. Después, un compuesto de fórmula xii puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo y una base para derivatizar el grupo hidroxilo libre de xii, seguido de la desprotección y oxidación del otro grupo hidroxilo para proporcionar las cetonas bicíclicas de fórmula xiii. Los compuestos de fórmula xiii pueden convertirse en sus derivados de amida de fórmula xiv usando una amina y monóxido de carbono, después pueden hacerse reaccionar con cloruro de litio para convertir el grupo metoxi de xiv en el grupo hidroxilo correspondiente y proporcionar los compuestos de fórmula xv, que corresponden a los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $-NHC(O)-$ . El grupo hidroxilo de v se puede desproteger a continuación y oxidarse para proporcionar las cetonas bicíclicas de fórmula vii que se pueden hacer reaccionar con cloruro de litio para convertir el grupo metoxi de vii en el grupo hidroxilo y proporcionar los compuestos de fórmula viii, que corresponden a los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $-NHC(O)-$  y  $R^3$  es  $-OR^7$ . Como alternativa, un compuesto de fórmula xii puede oxidarse para dar los ácidos carboxílicos de fórmula xvi que pueden ciclarse posteriormente para proporcionar los derivados de 1,3,4-tiadiazol de fórmula xvii, que corresponden a los compuestos de fórmula (I), en la que X es heteroarilo de 5 o 6 miembros y  $R^3$  es  $-OR^7$ .

En los métodos para preparar compuestos de la presente invención que se exponen en los esquemas anteriores, los grupos funcionales en varios restos y sustituyentes (además de los que ya se ha hecho notar explícitamente en los esquemas anteriores) pueden ser sensibles o reactivos en las condiciones de reacción empleadas y/o en presencia de los reactivos empleados. Tal sensibilidad/reactividad puede interferir con el progreso de la reacción deseada para reducir el rendimiento del producto deseado, o posiblemente incluso impedir su formación. Por consiguiente, puede que sea necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. La protección se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999, y 2ª edición, 1991. Los grupos protectores se pueden retirar en una fase conveniente posterior usando métodos conocidos en la técnica. Como alternativa, el grupo interferente se puede introducir en la molécula posteriormente a la Etapa de reacción de interés.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de compuestos con múltiples grupos funcionales reactivos, tales como  $-OH$  y  $NH_2$ , puede requerir la protección de ciertos grupos funcionales (es decir, derivatización con el propósito de compatibilidad química con una condición de reacción particular). Los grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales de estos compuestos y los métodos para su instalación y eliminación se conocen bien en la técnica de la química orgánica. Se puede encontrar un resumen de muchos de estos métodos en Greene & Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición (1999).

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica también reconocerá que una vía para la síntesis de los Compuestos de Fórmula (I) puede ser más deseable dependiendo de la elección de los sustituyentes adjuntos. Adicionalmente, un experto en la técnica pertinente reconocerá que, en algunos casos, el orden de las reacciones puede diferir del que se presenta en el presente documento para evitar incompatibilidades de grupos funcionales y, por lo tanto, ajustar la vía de síntesis en consecuencia.

Los Compuestos de fórmula vii, x, xv y xvii se pueden elaborar adicionalmente usando métodos que serán bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica o, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos a continuación, para realizar el pleno alcance de los Compuestos de Fórmula (I).

Los materiales de partida usados y los intermedios preparados usando los métodos que se exponen en los Esquemas 1 y 2 se pueden aislar y purificar, si así se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

**Ejemplos****Métodos generales**

- 5 Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica. En estos ejemplos, todas las temperaturas son en grados Celsius, a menos que se indique de otro modo, y "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Las reacciones sensibles a la humedad o al aire se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes y reactivos anhidros. El progreso de las reacciones se determinó por cromatografía analítica de capa fina (TLC) realizada con placas TLC pre-recubiertas de E. Merck, gel de sílice 60F-254, espesor de capa de 0,25 mm, o cromatografía líquida-espectro de masas (LC-MS). Para los datos de HPLC/MS, las dos condiciones de HPLC utilizadas fueron las siguientes: 1) LC2 (columna Waters C18 XTerra™ 3,5 µm 2,1x20 mm con gradiente 10:90-98:2 v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v TFA al 0,05 % durante 1,25 min y después mantenimiento a 98:2 v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v TFA al 0,05 % durante 0,75 min; caudal 1,5 ml/min, longitud de onda UV 254 nm); y 2) LC4 (columna Waters C18 XTerra 3,5 µm 2,1x20 mm con gradiente 10:90-98:2 v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v TFA al 0,05 % durante 3,25 min y después mantenimiento a 98:2 v/v de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + v TFA al 0,05 % durante 0,75 min; caudal 1,5 ml/min, longitud de onda UV 254 nm).

El análisis de masas se realizó con ionización por electronebulización en modo de detección de iones positivo. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en instrumentos Varian o Bruker a 400-500 MHz. La concentración de soluciones se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida o por liofilización. La cromatografía ultrarrápida se realizó en columnas de gel de sílice rellenas previamente usando un sistema comercial de MPLC. Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron como mezclas racémicas, a menos que se indique otra cosa en los procedimientos experimentales.

**Ejemplo 1**

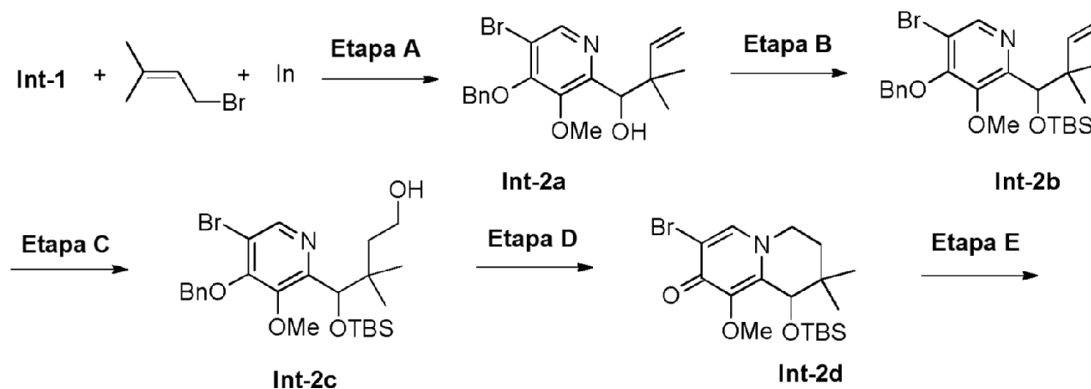
Preparación del Compuesto Intermedio **Int-1**

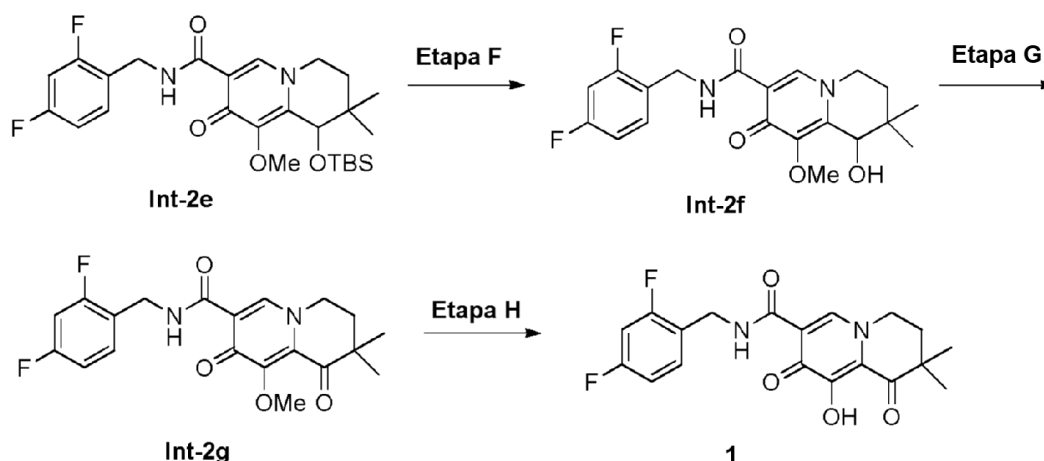
**Int-1**

- 30 El Compuesto **Int-1** se preparó usando el método descrito en la Publicación de Patente de EE.UU. N.º US2006/066414.

**Ejemplo 2**

35 Preparación del Compuesto 1





#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-2a**

- 5 A una solución mixta de NaI (279 mg, 1,862 mmol), polvo de indio (891 mg, 7,76 mmol) y bromuro de prenilo (278 mg, 1,862 mmol) en 3 ml de DMF, se le añadió 4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipicolinaldehído (500 mg, 1,552 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente orgánico se eliminó al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-2a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{19}H_{22}BrNO_3$ : 391,08; Observado: 392,07 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-2b**

- 15 A una solución del compuesto **Int-2a** (380 mg, 0,969 mmol) en 0,1 ml de DMF se le añadieron TBSCl (292 mg, 1,937 mmol) e imidazol (198 mg, 2,91 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante una noche. Se diluyó con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con  $H_2O$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 15 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-2b** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{25}H_{36}BrNO_3Si$ : 505,16; Observado: 506,14 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-2c**

- 25 A una solución enfriada con hielo de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilbut-3-en-1-il)-3-metoxipiridina (200 mg, 0,395 mmol) en 4 ml de THF seco se le añadió el complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF) (0,592 ml, 0,592 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición sucesiva de agua (2,0 ml), hidróxido sódico (ac.) (1,974 ml, 3,95 mmol) y peróxido de hidrógeno en agua (35 % en peso) (448 mg, 3,95 mmol), la mezcla resultante se agitó durante una hora más. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de salmuera y se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro. Después de la concentración, el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-2c** en forma de un aceite transparente. LCMS anál. calc. para  $C_{25}H_{38}BrNO_4Si$ : 523,18; Observado: 524,10 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-2d**

- 40 A una solución agitada de trifenilfosfina (255 mg, 0,972 mmol) en 4 ml de diclorometano se le añadió yodo (247 mg, 0,972 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de 4-(4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-dimetilbutan-1-ol (170 mg, 0,324 mmol) e imidazol (66,2 mg, 0,972 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se concentró para eliminar la mayor parte de diclorometano. El residuo resultante se añadió 3 ml de 2:1 de ACN/ $H_2O$  y la solución resultante se purificó directamente usando una columna de fase inversa C18 (40 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/ $H_2O$ -ACN al 100 %/ $H_2O$  con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **Int-2d** como un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{18}H_{30}BrNO_3Si$ : 415,12; Observado: 416,10 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-2e**

- 50 Una mezcla de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-9-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-8(2*H*)-ona (50 mg, 0,120 mmol), 2,4-difluorobencilamina (25,8 mg, 0,180 mmol), dietilpropiletilamina (38,8 mg, 0,300 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (13,87 mg, 0,012 mmol) en 1 ml de DMSO se desgasificó y se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 16 h. La

masa por LC mostró la finalización parcial de la reacción. La reacción anterior se inyectó directamente en una columna de fase inversa C18 (40 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **Int-2e** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 506,24; Observado: 507,30 (M+1)<sup>+</sup>.

5

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-2f**

A la solución de 1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(2,4-difluorobencil)-9-metoxi-2,2-dimetil-8-oxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxamida (14,0 mg, 0,028 mmol) en 1 ml de THF se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 N en THF) (0,055 ml, 0,055 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-2f** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 392,15; Observado: 393,08 (M+1)<sup>+</sup>.

10

#### 15 Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-2g**

A la solución de N-(2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-9-metoxi-2,2-dimetil-8-oxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxamida (8,0 mg, 0,020 mmol) en 1 ml de diclorometano se le añadió peryodinano de Dess-Martin (17,29 mg, 0,041 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-2g** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 390,14; Observado: 391,07 (M+1)<sup>+</sup>.

20

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **1**

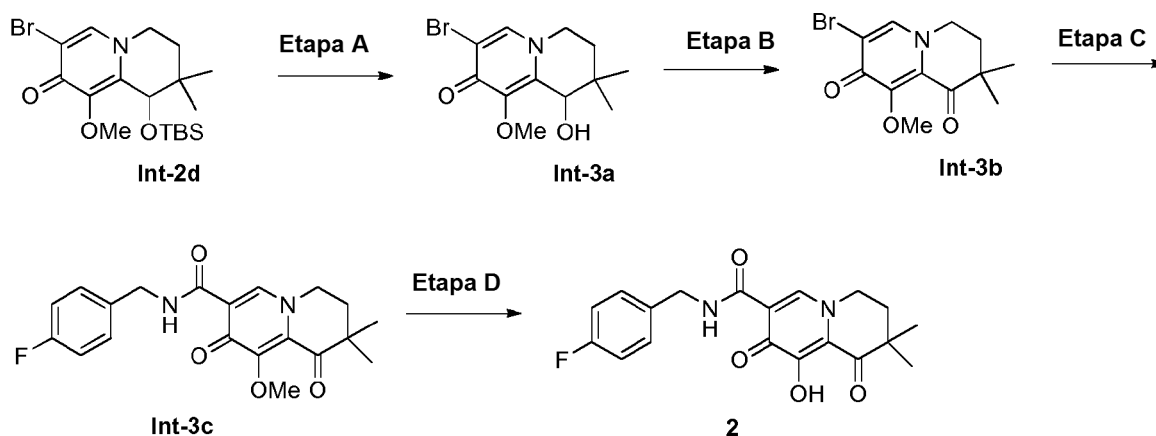
Una mezcla de N-(2,4-difluorobencil)-9-metoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxamida (5,0 mg, 0,013 mmol) y cloruro de litio (5,43 mg, 0,128 mmol) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 4 h. Se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente usando una HPLC de fase inversa (sistema Gilson con una Waters Sunfire C18 ODB, 5 uM, 19 mm x 100 mm, Pieza N.º 186002567, N.º de Ser. 20913930114, MeCN del 10 % al 75 %/agua+TFA al 0,10 % durante 10 min, 25 ml/min, UV 254 nM). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto **1** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,41 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,40 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 4,27-4,29 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 2,20-2,22 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 376,12; Observado: 377,12 (M+1)<sup>+</sup>.

25

30

### 35 **Ejemplo 3**

#### Preparación del Compuesto **2**



40

#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-3a**

A una solución del compuesto **Int-2d** (60 mg, 0,144 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0,288 ml, 0,288 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto en bruto Int-3a con parte de impureza de TBAF. LCMS anál. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>: 301,03; Observado: 301,98 (M+1)<sup>+</sup>.

45

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-3b**

50

A una solución de 7-bromo-1-hidroxi-9-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-8(2*H*)-ona (43,0 mg, 0,142 mmol) en 2 ml de diclorometano se le añadió peryodinano de Dess-Martin (121 mg, 0,285 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto Int-3b en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>: 299,02; Observado: 300,00 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto Int-3c

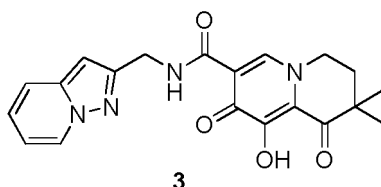
Una mezcla de 7-bromo-9-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-1,8(2*H*)-diona (20 mg, 0,067 mmol), 4-fluorobencilamina (12,5 mg, 0,101 mmol), diisopropiletilamina (34,4 mg, 0,267 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,70 mg, 6,66 μmol) en 2 ml de DMSO se desgasificó y se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente usando una columna de fase inversa C18 (40 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto Int-3c. LCMS anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 372,15; Observado: 373,16 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto 2

Una mezcla de *N*-(4-fluorobencil)-9-metoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxamida (5,0 mg, 0,013 mmol) y cloruro de litio (5,69 mg, 0,134 mmol) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente usando una HPLC de fase inversa (sistema Gilson con una Waters Sunfire C18 ODB, 5 uM, 19 mm x 100 mm, Pieza N.º 186002567, N.º de Ser. 20913930114, del 10 % al 75 % de TFA al 0,1 % en MeCN/TFA al 0,1 % en agua durante 10 min, 25 ml/min, UV 254 nM). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto **2** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,41 (s, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35 (m, 2 H); 7,01 (m, 2 H); 5,3 (s, 2 H); 4,64 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 2,21 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 358,13; Observado: 359,12 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

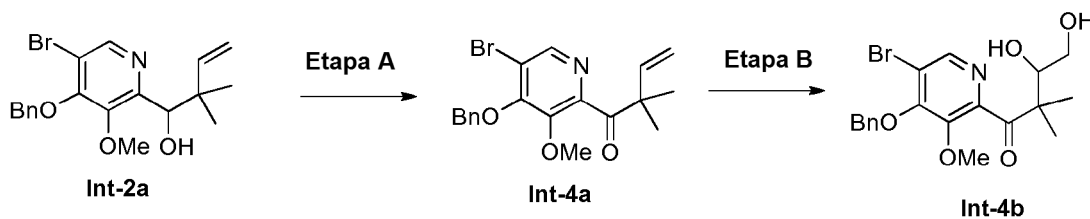
Preparación del Compuesto **3**



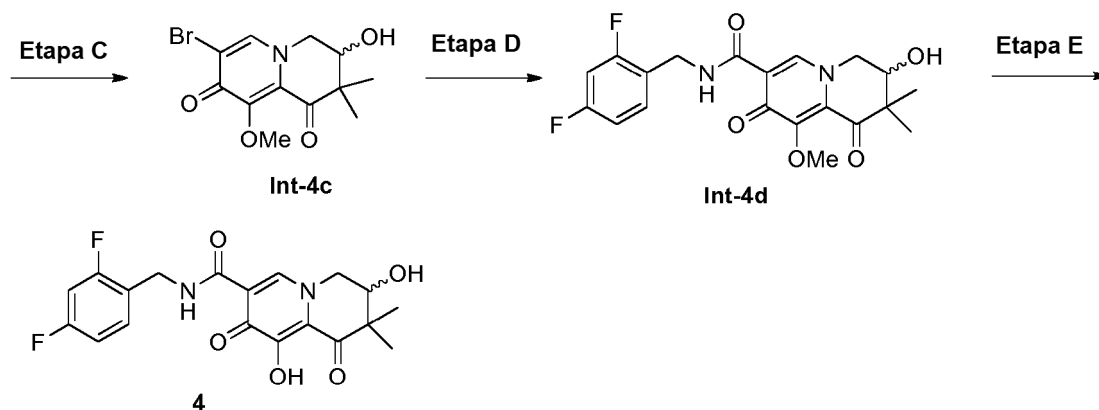
El Compuesto **3** se preparó a partir del compuesto Int-3b, usando esencialmente el mismo método descrito en la Etapa C y la Etapa D en el Ejemplo 3, reemplazando 4-fluorobencilamina por pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetanamina en la Etapa C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,60 (s, 1 H); 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 7,15 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1 H); 6,78 (dd, J = 5,2, 5,1 Hz, 1 H); 6,54 (s, 1 H); 4,90 (d, J = 4,0 Hz, 1 H); 4,30 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 2,21 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,40 (s, 6 H). LCMS anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 380,15; Observado: 381,16 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

Preparación del Compuesto **4**







#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-4a**

- 5 A una solución de 1-(4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ol (230 mg, 0,586 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió una gota de agua, seguido de la adición de peryodinato de Dess-Martin (497 mg, 1,173 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 20 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-4a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>: 389,06; Observado: 390,09 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-4b**

- 15 A una solución de 1-(4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ona (190 mg, 0,487 mmol) en 4 ml de THF y 1 ml de agua, se le añadió una solución de tetraóxido de osmio en t-BuOH (2,5 % en peso) (0,122 ml, 9,74 μmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (171 mg, 1,461 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac.) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-4b** en forma de un aceite de color verde claro. LCMS anál. calc. Para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>: 423,07; Observado: 423,97 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-4c**

- 25 A una solución de 1-(4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidroxi-2,2-dimetilbutan-1-ona (170 mg, 0,401 mmol) en 3 ml de piridina, se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (153 mg, 0,801 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó con 10 ml de MeOH. Después, la solución resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con 2 ml de DMSO y se purificó usando una columna de fase inversa C18 (40 g, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto en bruto que se purificó adicionalmente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-4c** en forma de un aceite de color amarillo. LCMS anál. calc. Para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>: 315,01; Observado: 316,05 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-4d**

- 35 Una mezcla de 7-bromo-3-hidroxi-9-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolizin-1,8(2H)-diona (9 mg, 0,028 mmol), 2,4-difluorobencilamina (6,11 mg, 0,043 mmol), diisopropiltilamina (9,20 mg, 0,071 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,29 mg, 2,85 μmol) en 1 ml de DMSO se desgasificó pasando a través de una corriente de gas CO durante 5 min. Después, se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 16 h. Después del enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente, se purificó usando una columna de fase inversa C18 (40 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **Int-4d**. LCMS anál. calc. Para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 406,13; Observado: 407,16 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **4**

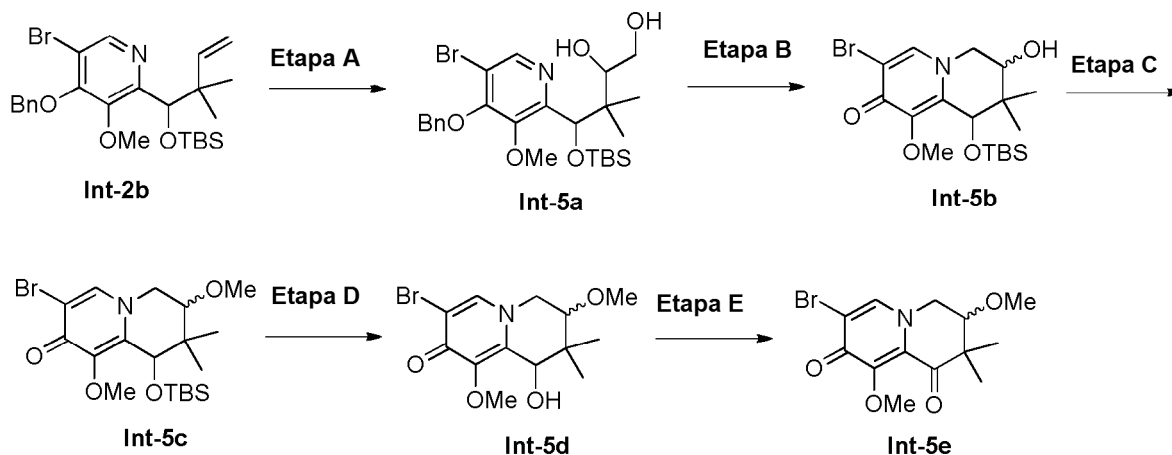
- 45 Una mezcla de N-(2,4-difluorobencil)-3-hidroxi-9-metoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1H-quinolizin-7-carboxamida (5,0 mg, 0,012 mmol) y cloruro de litio (5,22 mg, 0,123 mmol) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se purificó directamente usando una HPLC de fase inversa (sistema Gilson con una Waters Sunfire C18 ODB, 5 μm, 19 mm x 100 mm, Pieza N.º 186002567, N.º de Ser. 20913930114, MeCN del 10 % al 75 %/agua con TFA al 0,10 % durante 10 min, 25 ml/min, UV 254 nM). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar el compuesto **4** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,40 (s, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 6,84 (m, 2 H); 4,65 (d, J =

3,0 Hz, 2 H); 4,46-4,48 (d aparente, J = 10,0 Hz, 1 H); 4,23-4,27 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1 H); 4,11 (a s aparentes, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H). LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 392,12; Observado: 393,14 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6

5

Preparación del Compuesto **Int-5e**



#### 10 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-5a**

A una solución de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilbut-3-en-1-il)-3-metoxipiridina (430 mg, 0,849 mmol) en 5 ml de (4:1) THF/agua, se le añadió tetraóxido de osmio (2,5 % en peso) en *t*-BuOH (0,213 ml, 0,017 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (298 mg, 2,55 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras la finalización, se le añadieron 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % para proporcionar el compuesto **Int-5a** en forma de un aceite de color verde claro. LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>5</sub>Si: 539,17; Observado: 540,22 (M+1)<sup>+</sup>.

15

20

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-5b**

Una mezcla era 4-(4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-dimetilbutano-1,2-diol (650 mg, 1,202 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (344 mg, 1,804 mmol) en 10 ml de piridina y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Tras la finalización, se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de piridina. Después, al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO y la solución resultante se purificó usando una columna de fase inversa C18 (120 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **Int-5b** en forma de un sólido de color blanco. C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub>Si: 431,11; Observado: 432,15 (M+1)<sup>+</sup>.

25

30

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-5c**

A una solución de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-9-metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolizin-8(2H)-ona (160 mg, 0,370 mmol) en 4 ml de THF, se le añadió yodometano (158 mg, 1,11 mmol), seguido de NaH (60 % en peso en aceite mineral) (44,4 mg, 1,11 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó añadiendo 1 ml de agua. La mezcla resultante se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 50 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-5c** en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>4</sub>Si: 445,13; Observado: 446,01 (M+1)<sup>+</sup>.

35

40

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-5d**

A una solución de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolizin-8(2H)-ona (105 mg, 0,235 mmol) en 2 ml de THF, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0,470 ml, 0,470 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto en bruto **Int-5d**, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. LCMS anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>: 331,94; Observado: 333,02 (M+1)<sup>+</sup>.

45

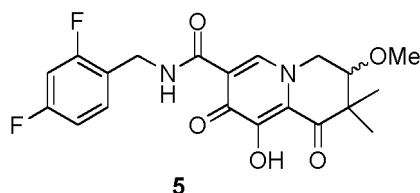
50

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-5e**

A una solución de 7-bromo-1-hidroxi-3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-8(2*H*)-ona (78 mg, 0,235 mmol) en 2 ml de diclorometano, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (199 mg, 0,470 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente usando una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-5e** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>: 329,03; Observado: 330,05 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 7

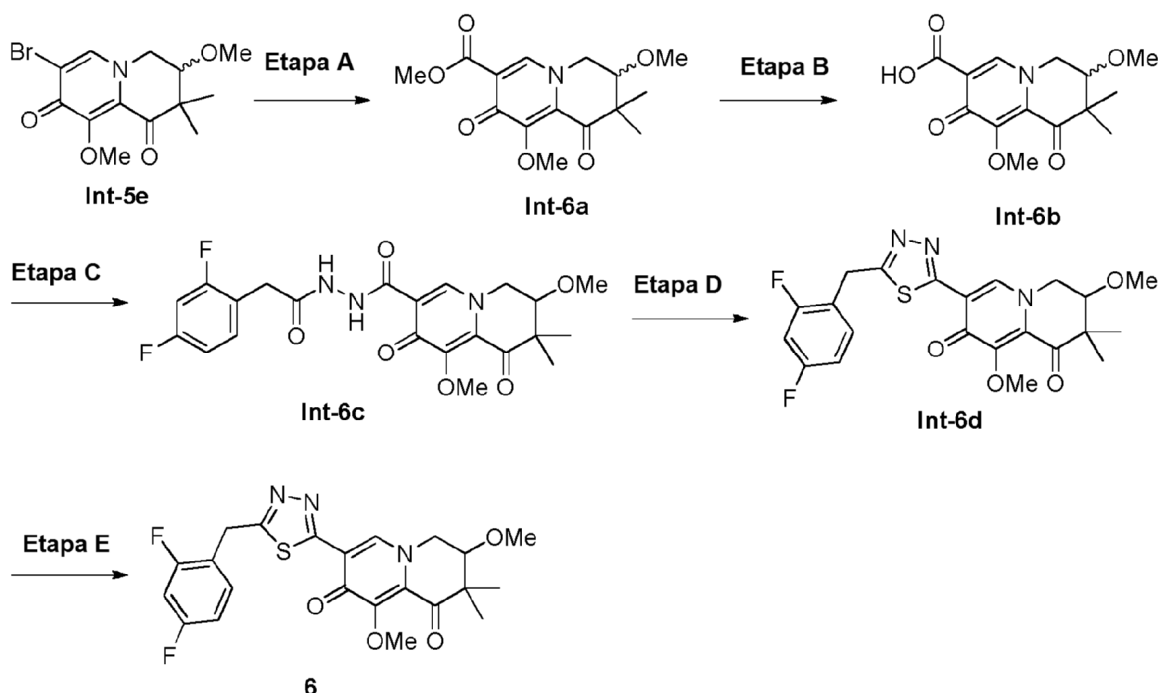
#### Preparación del Compuesto 5



El Compuesto **5** se preparó usando esencialmente el mismo método descrito en la Etapa D y la Etapa E en el Ejemplo 5, y reemplazando el compuesto **Int-4c** por el compuesto **Int-5e** en la Etapa D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,41 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 6,83-6,85 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,38 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1 H); 4,35 (dd, J = 11,2, 2,8 Hz, 1 H); 3,57 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1 H); 3,46 (s, 3 H); 1,43 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 406,13; Observado: 407,12 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8

#### Preparación del Compuesto 6 (ilustrativo)



#### 25 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-6a**

Una mezcla de 7-bromo-3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-1,8(2*H*)-diona (120 mg, 0,363 mmol), metanol (58,2 mg, 1,817 mmol), diisopropiltilamina (235 mg, 1,817 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (84 mg, 0,073 mmol) en 3 ml de DMSO, se desgasificó pasando a través de una corriente de CO durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 16 h. Después del enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente, se purificó directamente usando una columna de fase inversa C18 (40 mg, 12 longitudes de ejecución, ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto **Int-6a** en forma de un sólido de color pardo. LCMS anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>: 309,12; Observado: 310,12 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 35 Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-6b**

A una solución de 3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxilato de metilo (20,0 mg, 0,065 mmol) en 1 ml de MeOH, se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de litio (0,323 ml, 0,647 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró para eliminar la mayor parte de MeOH. Al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO, y la solución resultante se purificó directamente usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-6b** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: 295,11; Observado: 296,12 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 10 Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-6c**

A una solución agitada de ácido 3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carboxílico (14,0 mg, 0,047 mmol) en 1 ml de DMF, se le añadieron 2-(2,4-difluorofenil)acetohidrazida (10,59 mg, 0,057 mmol), diisopropiletilamina (24,51 mg, 0,190 mmol) y hexafluorofosfato de ((1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (V) (29,6 mg, 0,057 mmol) secuencialmente. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con 1,0 ml de DMF y 0,3 ml de agua. La solución transparente se purificó usando una HPLC Gilson de fase inversa (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-6c** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 463,16; Observado: 464,25 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-6d**

Una mezcla de *N*-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)-3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1*H*-quinolizin-7-carbohidrazida (12 mg, 0,026 mmol) y reactivo de Lawesson (11,52 mg, 0,028 mmol) en 0,5 ml de THF se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de DMSO. La solución resultante se purificó usando una HPLC Gilson de fase inversa (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-6d** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 461,12; Observado: 462,20 (M+1)<sup>+</sup>.

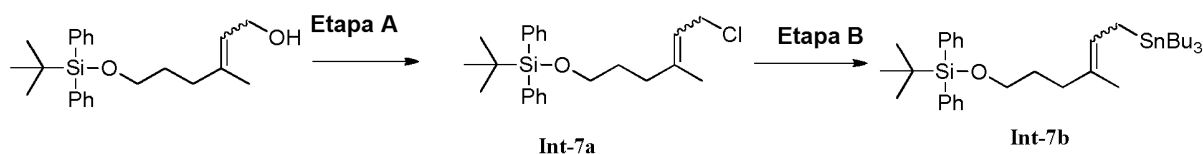
#### 30 Etapa E- Síntesis del Compuesto **6**

Una mezcla de 7-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-quinolizin-1,8(2*H*)-diona (6,0 mg, 0,013 mmol) y cloruro de litio (16,54 mg, 0,390 mmol) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se diluyó con 1,0 ml de DMF y 0,3 ml de agua. La solución resultante se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %) /H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **6** en forma de un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (399 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,76 (s, 1 H); 7,35 (m, 1 H); 6,86-6,91 (m, 2 H); 4,49 (dd, J = 1,6, 11,2 Hz, 1 H); 4,45 (dd, J = 2,8, 11,2, Hz, 1 H); 3,63 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1 H); 3,50 (s, 3 H); 1,44 (s, 3 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 447,11; Observado: 448,01 (M+1)<sup>+</sup>.

40

### **Ejemplo 9 (ilustrativo)**

#### Preparación del Compuesto **Int-7b**



45

#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-7a**

A una solución de 6-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-metilhex-2-en-1-ol (3 g, 8,14 mmol) en 60 ml de diclorometano, se le añadió diisopropiletilamina (3,54 ml, 20,35 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,029 ml, 13,02 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de una solución (ac.) 0,2 N de HCl, después con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo con EtOAc al 5 % /hexanos para proporcionar el compuesto **Int-7a** en forma de una mezcla (2,5:1) de estereoisómeros (E) y (Z). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71-7,74 (m, 4 H); 7,41-7,50 (m, 6 H); 5,42-5,56 (m, 1 H); 4,12 y 4,13 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 3,71 y 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,19 y 2,26 (dd, J = 8,0, 7,7 Hz, 2 H); 1,74 y 1,79 (s, 3 H), 1,66-1,76 (m, 2 H), 1,11 y 1,12 (s, 9 H).

55

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-7b**

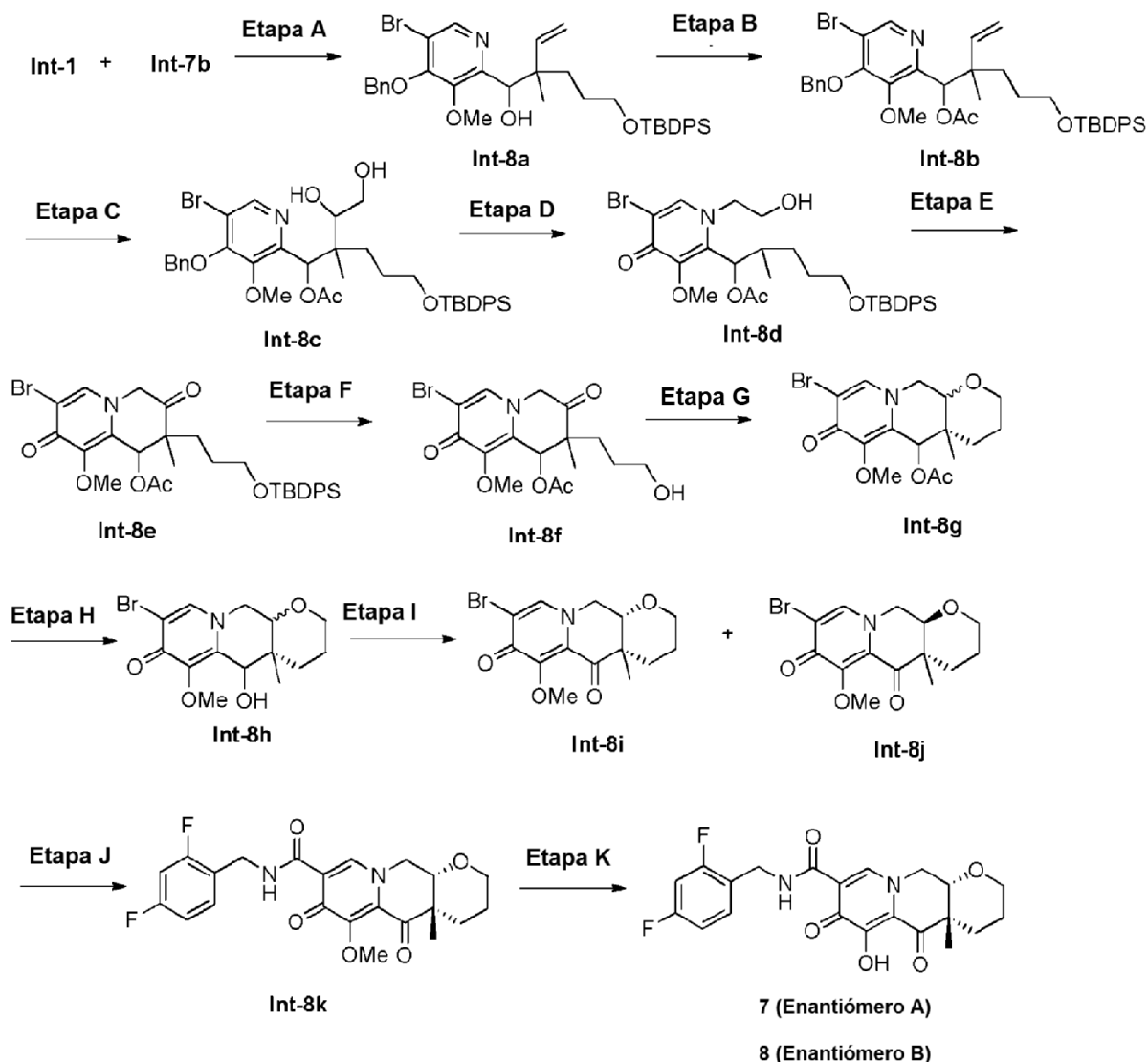
A una solución de diisopropilamida de litio (7,17 ml, 14,34 mmol) en 20 ml de THF enfriado a 0 °C, se le añadió hidruro de tributilestaño (3,48 ml, 13,04 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min. Después, se

60

enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se añadió mediante una jeringa una solución del compuesto **Int-7a** (2523 mg, 6,52 mmol) en 10 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se diluyó con 150 ml de EtOAc al 20 %/hexanos, y se lavó en 150 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo inicialmente con hexanos para eliminar el hidruro de tributilestaño, y después con EtOAc al 3 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-7b** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69-7,73 (m, 4 H); 7,38-7,47 (m, 6 H); 5,28-5,37 (m, 1 H); 3,64-3,75 (m, 2 H); 2,01-2,13 (m, 2 H); 1,63-1,70 (m, 5 H); 1,46-1,59 (m, 8 H); 1,28-1,36 (m, 6 H), 1,08 (s, 9 H), 0,84-0,94 (m, 15 H).

### Ejemplo 10

Preparación de los Compuestos 7 y 8



#### 15 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-8a**

A una solución de 4-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipicolinaldehído (390 mg, 1,21 mmol) y *tert*-butil((4-metil-6-(tributilestannil)hex-4-en-1-il)oxi)difenilsilano (932 mg, 1,45 mmol) en 11 ml de ACN agitado a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió  $\text{Cl}_2$  de estaño (II) (344 mg, 1,50 mmol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Esto se diluyó con 100 ml de EtOAc al 30 %/hexanos, y 100 ml de una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{F}$  (15 % en peso). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido se eliminó por filtración. El producto orgánico de las aguas madre se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo inicialmente con diclorometano para eliminar el reactivo de estaño, y después con EtOAc al 3 %/diclorometano para proporcionar el Compuesto **Int-8a** en forma de una mezcla de estereoisómeros. LCMS anal. calc. para  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{BrNO}_4\text{Si}$ : 675,22; Observado: 676,18 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-8b**

5 A una solución del compuesto **Int-8a** (1200 mg, 1,78 mmol) en 8 ml de anhídrido acético se le añadieron trietilamina (2200 mg, 21,7 mmol) y DMAP (65,2 mg, 0,534 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con 50 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 10 ml de MeOH. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 25 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-8b** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{39}H_{46}BrNO_5Si$ : 717,23; Observado: 718,35 (M+1)<sup>+</sup>.

10 Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-8c**

15 A una solución del compuesto **Int-8b** (410 mg, 0,572 mmol) en 3,6 ml de THF/t-BuOH/agua (5:5:1), se le añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (67 mg, 0,572 mmol) seguido de óxido de osmio (VIII) (2,5 % en peso en t-BuOH) (1,06 ml, 0,086 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. A esto se le añadieron 10 g de  $Na_2S_2O_5$  sólido. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido se diluyó con 70 ml de EtOAc al 50 %/hexanos. El sólido de color pardo se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua y después se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 55 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-8c** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{39}H_{48}BrNO_7Si$ : 751,24; Observado: 752,29 (M+1)<sup>+</sup>.

20 Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-8d**

25 A una mezcla del compuesto **Int-8c** (300 mg, 0,400 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (137 mg, 0,719 mmol), se le añadieron 3 ml de piridina. La solución de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. A esto se le añadieron 10 ml de MeOH. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con 80 ml de EtOAc, y se lavó con 100 ml de HCl 0,4 N (ac.). La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 5 %/diclorometano para proporcionar el Compuesto **Int-8d** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{32}H_{40}BrNO_6Si$ : 643,18; Observado: 644,05 (M+1)<sup>+</sup>.

30 Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-8e**

35 A una solución del compuesto **Int-8d** (125 mg, 0,195 mmol) en 4 ml de diclorometano se le añadió peryodinano de Dess-Martin (165 mg, 0,389 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó con 15 ml de EtOAc. El sólido se eliminó por filtración. La porción líquida se lavó con 15 ml de una solución sat. de  $Na_2CO_3$  (ac.) y después 15 ml de salmuera. Se concentró al vacío y se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 4 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-8e** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{32}H_{38}BrNO_6Si$ : 641,16; Observado: 642,13 (M+1)<sup>+</sup>.

40 Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-8f**

45 Una solución del compuesto **Int-8e** (115 mg, 0,180 mmol) en 4 ml de HCl 1,25 M en MeOH (50 ml, 63,4 mmol) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío. Al residuo resultante se le añadieron 5 ml de diclorometano y 0,5 ml de diisopropiletilamina. La solución resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con MeOH al 6 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-8f** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{16}H_{20}BrNO_6$ : 401,05; Observado: 402,09 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-8g**

50 A una solución del compuesto **Int-8f** (66 mg, 0,164 mmol) en 2 ml de diclorometano se le añadió trietilsilano (382 mg, 3,28 mmol) seguido de ácido metanosulfónico (200 mg, 2,08 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. Esto se diluyó con 15 ml de diclorometano. Se añadió  $NaHCO_3$  sólido (2 g). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que el color de la mezcla se volvió amarillento claro. Se filtró. El filtrado se purificó usando una placa de TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-8g** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{16}H_{20}BrNO_5$ : 387,05; Observado: 388,06 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-8h**

60 A una solución del compuesto **Int-8g** (57 mg, 0,148 mmol) en 5 ml de MeOH, se le añadió  $K_2CO_3$  (82 mg, 0,59 mmol). Después, la reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. Al residuo resultante se le añadieron 50 ml de diclorometano. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con MeOH al 7 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-8h** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{18}BrNO_4$ : 343,04; Observado: 344,05 (M+1)<sup>+</sup>.

65

Etapa I- Síntesis del Compuesto **Int-8i** y el Compuesto **Int-8j**

A una solución del compuesto **Int-8h** (46 mg, 0,134 mmol) en 4 ml de diclorometano, se le añadió reactivo de Dess-Martin (85 mg, 0,20 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. Se diluyó con 15 ml de EtOAc. El sólido se eliminó por filtración. La porción líquida se concentró. El residuo resultante se purificó por una columna C18 de fase inversa (120 g) eluyendo con TFA al 0,05 % en agua/TFA al 0,05 % en ACN (del 0-90 %) sobre una longitud de 15 columnas para proporcionar el compuesto del isómero *cis*-fusionado **Int-8i** y el compuesto del isómero *trans*-fusionado **Int-8j** por separado en forma de sólidos de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{16}BrNO_4$ : 341,03; Observado: 342,04 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

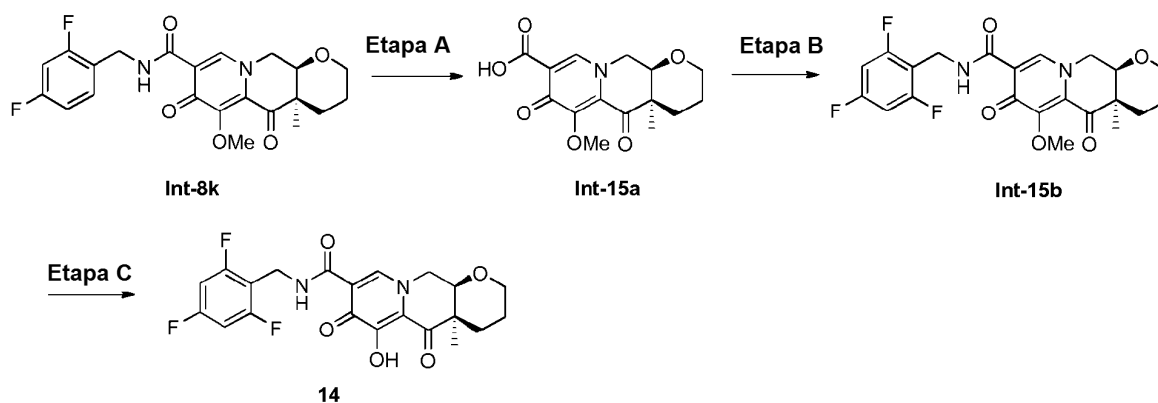
Etapa J- Síntesis del Compuesto **Int-8k**

A una solución del compuesto **Int-8i** (18 mg, 0,053 mmol) en 1 ml de DMSO, se le añadieron (2,4-difluorofenil)metanamina (11,3 mg, 0,079 mmol), diisopropiltilamina (17,0 mg, 0,132 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (12,2 mg, 10,5  $\mu$ mol) secuencialmente. El recipiente de reacción se llenó con gas CO. Se agitó en un globo de CO a 90 °C durante 8 h. Se enfrió a temperatura ambiente. El contenido se purificó usando una columna de fase inversa C18 (40 mg) eluyendo con TFA al 0,05 % en agua/TFA al 0,05 % en ACN (del 5-100 %) sobre una longitud de 12 columnas para proporcionar una mezcla del compuesto en bruto **Int-8k** junto con óxido de trifenilfosfina. Este material se purificó adicionalmente usando una SFC preparativa quiral (ChiralPak IA, 30 x 250 mm, 70 ml/min, 120 bar, 40 % (2:1 de MeOH:ACN)/CO<sub>2</sub>, 35 °C) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-8k** (componente de elución anterior) y el enantiómero B del compuesto **Int-8k** (componente de elución posterior). LCMS anál. calc. para  $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$ : 432,15; Observado: 433,18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Etapa K- Síntesis del Compuesto **7** y el Compuesto **8**

A una solución del Enantiómero de elución anterior A del compuesto **Int-8k** (5 mg, 0,012 mmol) en 1 ml de DMF, se le añadió cloruro de litio (4,90 mg, 0,116 mmol). La reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y el contenido se purificó usando HPLC Gilson de fase inversa eluyendo con TFA al 0,05 % en agua/TFA al 0,05 % en ACN (del 10 % al 90 %) para proporcionar el compuesto **7** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,44 (s a, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,50 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1 H); 4,24 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H); 4,00 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1 H); 3,82 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1 H); 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,69 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1 H); 1,56-1,58 (m, 2 H); 1,43-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3H). LCMS anál. calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ : 418,13; Observado: 419,18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

A una solución del Enantiómero de elución posterior B del compuesto **Int-8k** (5 mg, 0,012 mmol) en 1 ml de DMF, se le añadió cloruro de litio (4,90 mg, 0,116 mmol). La reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y el contenido se purificó usando HPLC Gilson de fase inversa eluyendo con TFA al 0,05 % en agua/TFA al 0,05 % en ACN (del 10 % al 90 %) para proporcionar el compuesto **8** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,46 (s a, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,35-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,67 (m, 2 H); 4,50 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1 H); 4,25 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H); 3,99 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1 H); 3,82 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1 H); 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,69 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1 H); 1,56-1,58 (m, 2 H); 1,42-1,50 (m, 1 H); 1,29 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ : 418,13; Observado: 419,18 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11**Preparación del Compuesto **14**Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-15a**

A una solución del enantiómero A del compuesto **Int-8k** (61 mg, 0,141 mmol) en 1 ml de tolueno, se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (123 mg, 0,564 mmol) seguido de DMAP (51,7 mg, 0,423 mmol). La reacción se dejó en agitación a 110 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de MeOH. A la solución resultante se le añadió carbonato potásico (78 mg, 0,564 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla resultante se añadieron 1,4 ml de una solución acuosa 0,5 N de LiOH. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando Gilson de fase inversa (5-100 % de TFA al 0,05 % en ACN/TFA al 0,05 % en agua) para proporcionar el compuesto **Int-15a** en forma de un sólido de color blanco. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: 307,11; Observado: 308,02 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-15b**

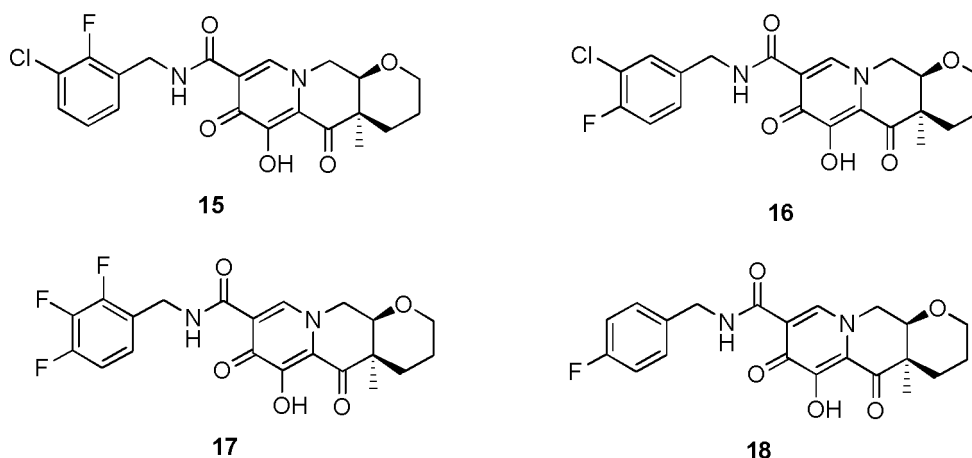
A una solución del compuesto **Int-15a** (12 mg, 0,039 mmol) en 0,5 ml de DMF, se le añadieron (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (9,44 mg, 0,059 mmol), 4-metilmorfolina (15,80 mg, 0,156 mmol), y HATU (22,27 mg, 0,059 mmol) secuencialmente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La solución de reacción se purificó usando HPLC de fase inversa Gilson (0-100 % de TFA al 0,05 % en ACN/TFA al 0,05 % en agua) para proporcionar el compuesto **Int-15b** en forma de una película de color amarillo claro. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 450,14; Observado: 451,01 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **14**

Usando el método descrito en la Etapa K en el ejemplo **10**, el compuesto **14** se preparó a partir del compuesto **Int-15b**. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,40 (s a, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 6,69 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 4,65-4,74 (m, 2 H); 4,46-4,55 (m, 1 H); 4,20-4,28 (m, 1 H); 3,99 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,48-3,57 (m, 1 H); 2,64-2,78 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,42-1,52 (m, 1 H); 1,29 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 436,12; Observado: 437,01 (M+1)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 12**

#### Preparación del Compuesto **15-18**



Partiendo del compuesto **Int 15a**, siguiendo esencialmente el mismo método descrito en la Etapa **B** y la Etapa **C** del Ejemplo **11**, reemplazando solamente (2,4,6-trifluorofenil)metanamina por la amina apropiada en la Etapa **B**, se prepararon los compuestos **15 - 18**.

Compuesto **15**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,50 (s a, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,27-7,35 (m, 2 H); 7,06 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 4,70-4,78 (m, 2 H); 4,52 (dd, J = 13,7, 1,4 Hz, 1 H); 4,27 (dd, J = 13,8, 2,4 Hz, 1 H); 3,99 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1 H); 3,82 (m, 1 H); 3,51-3,56 (m, 1 H); 2,65-2,78 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,42-1,52 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 434,10; Observado: 434,97 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto **16**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,53 (s a, 1 H); 8,51 (s, 1 H); 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,19-7,27 (m, 1 H); 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1 H); 4,57-4,66 (m, 2 H); 4,48-4,55 (m, 1 H); 4,28 (dd, J = 13,6, 1,6 Hz, 1 H); 4,00 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,50-3,58 (m, 1 H); 2,66-2,79 (m, 1 H); 1,53-1,61 (m, 2 H); 1,22-1,52 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 434,10; Observado: 434,97 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto **17**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,46 (ancho, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,10-7,14 (m, 1 H); 6,91-6,96 (m, 1 H); 4,65-4,70 (m, 2 H); 4,51 (dd, J = 10,8 Hz, 1 H); 4,24 (dd, J = 1,6, 11,2 Hz, 1 H); 3,99 (dd, J = 8,8 Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,52-3,56 (m, 1 H); 2,68-2,73 (m, 1 H); 1,55-1,60 (m, 2 H); 1,43-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS



anál. calc. para  $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$ : 436,12; Observado: 437,17 (M+1)<sup>+</sup>.

5 Compuesto **18**:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10,47 (ancho, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,33-7,36 (m, 2 H); 7,01-7,05 (m, 2 H); 4,60-4,68 (m, 2 H); 4,51 (dd,  $J = 10,8$  Hz, 1 H); 4,26 (dd,  $J = 1,6, 11,2$  Hz, 1 H); 3,98 (dd,  $J = 1,2, 8,8$  Hz, 1 H); 3,83 (m, 1 H); 3,51-3,57 (m, 1 H); 2,68-2,73 (m, 1 H); 1,56-1,61 (m, 2 H); 1,44-1,50 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS  
anál. calc. para  $C_{21}H_{21}FN_2O_5$ : 400,14; Observado: 401,18 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

#### 10 Preparación de los Compuestos **19-30**

Partiendo del enantiómero **B** del compuesto **Int 8k**, usando esencialmente el mismo método descrito en la Etapa **A** a la Etapa **C** en el ejemplo **11** y solamente sustituidos con las aminas apropiadas en la Etapa **B**, se prepararon los siguientes compuestos:

15

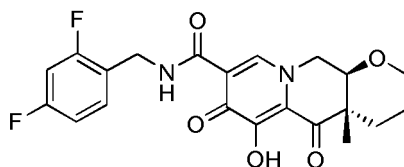
Compuesto N.º	Estructura	Tr (min)	MS (M + H)
19		2,93 (LC5)	401,1
20		3,12 (LC5)	437,1
21		1,78 (LC3)	401,1
22		1,79 (LC3)	419,1
23		0,97 (LC2)	437,1
24		1,02 (LC2)	415,1
25		1,05 (LC2)	480,9
26		1,04 (LC2)	435,1
27		1,05 (LC2)	433,2

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Tr (min)	MS (M + H)
28		1,02 (LC2)	437,1
29		0,90 (LC2)	427,0
30		1,04 (LC2)	435,1
31		0,81 (LC2)	419,1
32		0,94 (LC2)	448,2

**Ejemplo 14**Preparación del Compuesto **9**

5

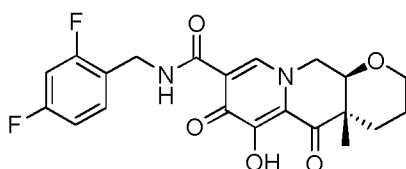
**9**

El compuesto *trans*-fusionado **Int-8j** (preparado en la Etapa **I** del Ejemplo **10**) se convirtió en el compuesto **9** usando el método descrito en la Etapa **J** y la Etapa **K** del Ejemplo **10**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,36 (s a, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd, J = 11,3, 5,4 Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m, 1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 418,13; Observado: 419,18 (M+1)<sup>+</sup>.

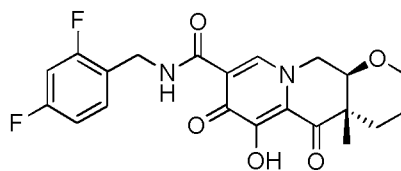
10

**Ejemplo 15**Preparación del Compuesto **33** y el Compuesto **34**

15

**33**

Enantiómero A

**34**

Enantiómero B

Usando los métodos descritos anteriormente para preparar los compuestos **7** y **8**, y partiendo del compuesto **Int-8j**, se prepararon los compuestos **33** y **34** por separación quiral (columna IC, 20x250 mm, MeOH al 50 % (NH<sub>4</sub>OH al 0,2 %)/CO<sub>2</sub>, 50 ml/min, 100 bar) del intermedio antes de la última etapa en la síntesis del compuesto **9**. El

20

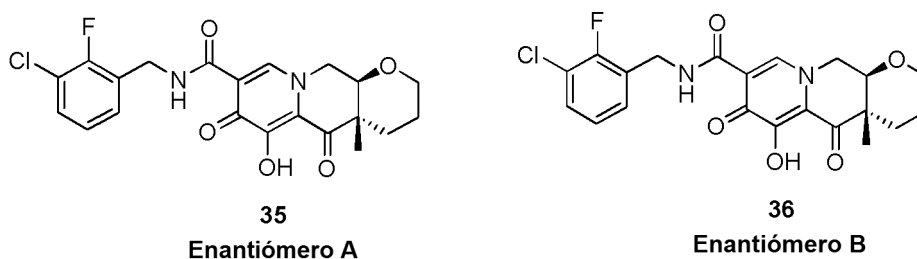
compuesto de elución anterior se desprotegió usando las condiciones descritas en la Etapa **K** del Ejemplo **10** para proporcionar el compuesto **33**, el compuesto de elución posterior se desprotegió para proporcionar el compuesto **34**.

Compuesto **33**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,36 (s a, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd,  $J = 11,3, 5,4$  Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m, 1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 418,13; Observado: 419,18 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Compuesto **34**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,36 (s a, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,35-7,41 (m, 1 H); 6,82-6,88 (m, 2 H); 4,68 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2 H); 4,12-4,24 (m, 3 H); 3,92 (dd,  $J = 11,3, 5,4$  Hz, 1 H); 3,52-3,59 (m, 1 H); 2,25-2,31 (m, 1 H); 1,96-2,03 (m, 1 H); 1,68-1,79 (m, 2 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 418,13; Observado: 419,18 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

### Ejemplo 16

Preparación del Compuesto **35** y el Compuesto **36**



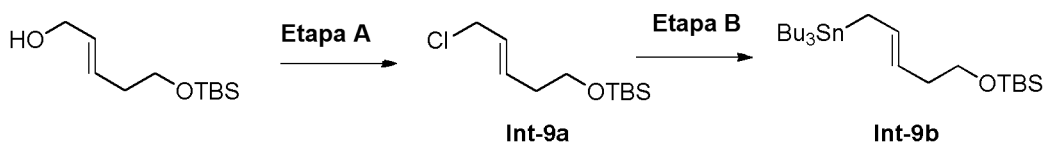
Partiendo del compuesto **Int 8j**, se prepararon el compuesto **35** y **36** esencialmente mediante el mismo método descrito en la etapa **J** y **K** del Ejemplo **10**, reemplazando solamente 2,4-difluorobencilamina por 2-fluoro-3-clorobencilamina. El compuesto de elución anterior en el proceso de separación quiral (columna IC, 20x250 mm, MeOH al 40 % ( $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,2 %)/ $\text{CO}_2$ , 55 ml/min, 100 bar) de la etapa **J** se desprotegió para proporcionar el compuesto **35**, el compuesto de elución posterior se desprotegió para proporcionar el compuesto **36**.

Compuesto **35**:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,36 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,05 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,20-4,28 (m, 1 H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 1 H), 3,48-3,59 (m, 1 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ : 434,10; Observado: 435,04 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

Compuesto **36**:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,36 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,05 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 1 H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ : 434,10; Observado: 435,06 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

### Ejemplo 17 (ilustrativo)

Preparación del Compuesto **Int-9b**

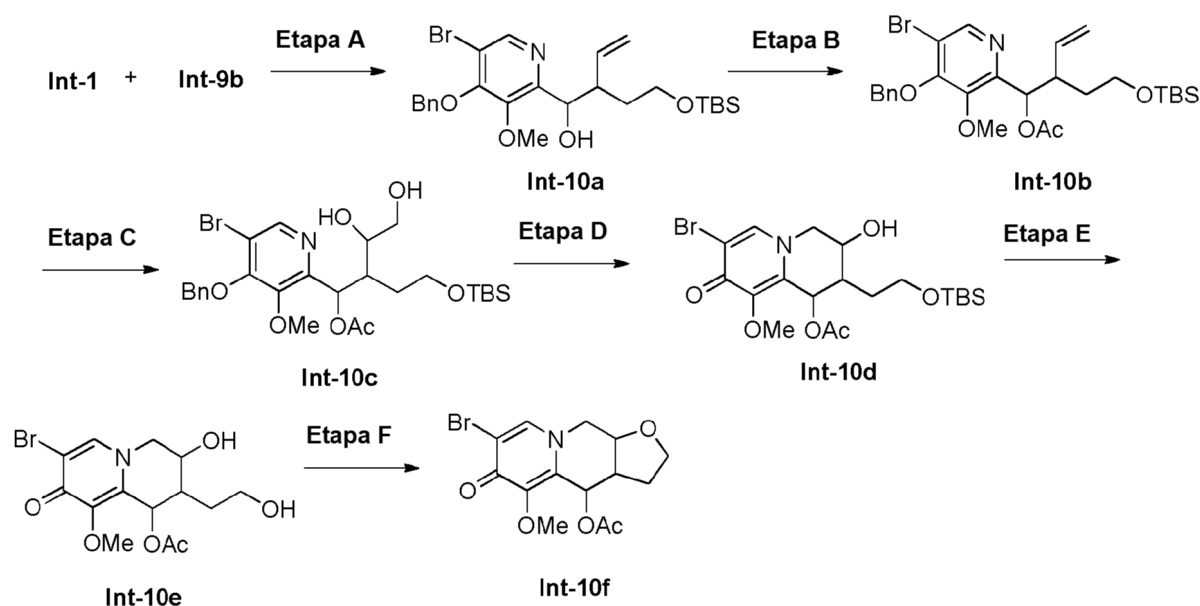


Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-9a**

A una solución de 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pent-2-en-1-ol (2070 mg, 9,57 mmol) en 25 ml de diclorometano, se le añadió diisopropiletilamina (1545 mg, 11,96 mmol). La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (1205 mg, 10,52 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con 60 ml de diclorometano, y se lavó con 50 ml de HCl 0,5 N (ac.), y después 60 ml de una solución sat. (ac.) de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-9a** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,62-5,84 (m, 2 H), 4,06 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,68 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 2,31 (c aparente,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 0,92 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-9b**

A una solución de diisopropilamida de litio (3,85 ml, 7,69 mmol) en 10 ml de THF enfriado a 0 °C, se le añadió hidruro de tributilestaño (1,953 ml, 7,31 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min. Después, la solución de tributilestaño de litio resultante se enfrió a -78 °C, y después se añadió una solución del compuesto **Int-9a** (903 mg, 3,85 mmol) en 10 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Se diluyó con 80 ml de EtOAc al 20 %/hexanos, y se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo con hexanos para proporcionar el compuesto **Int-9b** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,62 (dt, J = 15,3, 8,4 Hz, 1 H), 5,62 (dt, J = 15,1,7,0 Hz, 1 H), 3,87 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,22 (c aparente, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 1,42-1,58 (m, 6 H), 1,28-1,36 (m, 6 H), 0,79-1,06 (m, 24 H), 0,08 (s, 6 H).

**Ejemplo 18 (ilustrativo)**15 Preparación del Compuesto **Int-10f**Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-10a**

A una solución del compuesto **Int-1** (500 mg, 1,552 mmol) y el compuesto **Int-9b** (912 mg, 1,862 mmol) en 15 ml de ACN agitado a 0 °C, se le añadió Cl<sub>2</sub> de estaño (II) (441 mg, 2,328 mmol). La reacción se agitó durante 30 min. El contenido se diluyó con 100 ml de EtOAc al 30%/hexanos, y se lavó con 100 ml de NH<sub>4</sub>F al 15 % en peso en agua. La fase orgánica se separó y se filtró. Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo inicialmente con diclorometano para eliminar el reactivo de estaño, y después con EtOAc al 5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-10a** en forma de una mezcla de estereoisómeros. LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>BrNO<sub>4</sub>Si: 523,16; Observado: 524,07 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-10b**

A una solución del compuesto **Int-10a** (610 mg, 1,167 mmol) en 8 ml de diclorometano, se le añadieron anhídrido acético (2000 mg, 19,59 mmol), trietilamina (800 mg, 7,91 mmol) y DMAP (143 mg, 1,167 mmol) secuencialmente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó adicionalmente con 20 ml de diclorometano, y después se añadieron 3 ml de MeOH. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h para inactivar el exceso de anhídrido acético. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-10b** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>5</sub>Si: 565,17; Observado: 566,11 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-10c**

A una solución del compuesto **Int-10b** (293 mg, 0,519 mmol) en 4,5 ml de THF/*t*-BuOH/agua (5:5:1), se le añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (66,9 mg, 0,571 mmol) seguido de N-óxido de 4-metilmorfolina (66,9 mg, 0,571 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. A esto se le añadieron 5 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sólido. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido se diluyó con 70 ml de EtOAc al

50 %/hexanos. El sólido de color pardo se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua y después se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-10c** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{27}H_{40}BrNO_7Si$ : 599,17; Observado: 600,12 (M+1)<sup>+</sup>.

5

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-10d**

A una solución del compuesto **Int-10c** (272 mg, 0,454 mmol) en 3 ml de piridina, se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (130 mg, 0,682 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 36 h. A la reacción se le añadió 1 ml de MeOH. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido se diluyó con 30 ml de diclorometano, y se lavó con 20 ml de una solución (ac.) 0,5 N de HCl. La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-10d** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{20}H_{32}BrNO_6Si$ : 491,12; Observado: 492,02 (M+1)<sup>+</sup>.

10

15

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-10e**

A una solución del compuesto **Int-10d** (80 mg, 0,163 mmol) en 2 ml de MeOH, se le añadió HCl 1,25 N en MeOH (0,5 ml, 0,625 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 20 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-10e** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{18}BrNO_6$ : 377,03; Observado: 378,00 (M+1)<sup>+</sup>.

20

25

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-10f**

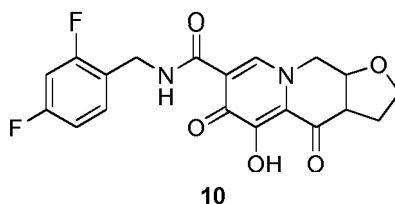
A una solución del compuesto **Int-10e** (18,64 mg, 0,090 mmol) en 1 ml de ACN, se le añadió anhídrido metanosulfónico (14,82 mg, 0,085 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Después, esta solución se añadió mediante una jeringa en un vial que contenía acetato de 7-bromo-3-hidroxi-2-(2-hidroxi-9-metoxi-8-oxo-2,3,4,8-tetrahidro-1H-quinolizin-1-ilo) (20 mg, 0,053 mmol). La reacción se dejó en agitación a 50 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de fase inversa Gilson eluyendo con TFA al 0,05 % en ACN/TFA al 0,05 % en agua (del 0 al 90 %) para proporcionar el compuesto **Int-10f** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{16}BrNO_5$ : 359,02; Observado: 359,96 (M+1)<sup>+</sup>.

30

35

### Ejemplo 19

#### Preparación del Compuesto **10** (ilustrativo)



40

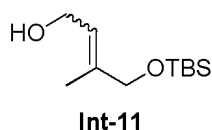
El compuesto **10** se preparó siguiendo esencialmente la misma secuencia de reacción de la Etapa H a la Etapa K en el Ejemplo 10, y reemplazando el compuesto **Int-8g** por el compuesto **Int-10f**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,27 (a, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,86 (m, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 4,59 (m, 1 H), 4,24 (dd, J = 2,4, 11,2 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H). LCMS anál. calc. para  $C_{19}H_{16}F_2N_2O_5$ : 390,10; Observado: 391,12 (M+1)<sup>+</sup>.

45

### Ejemplo 20 (ilustrativo)

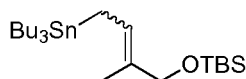
#### Preparación del Compuesto **Int-11**

50



El Compuesto **Int-11** se preparó en forma de una mezcla de aproximadamente 1:1 de isómeros (E) y (Z) usando el método descrito en Baldwin *et al*, *Chem. Commun.* 22:2786 (2003).

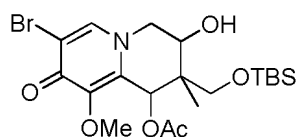
55

**Ejemplo 21 (ilustrativo)**Preparación del Compuesto **Int-12****Int-12**

5

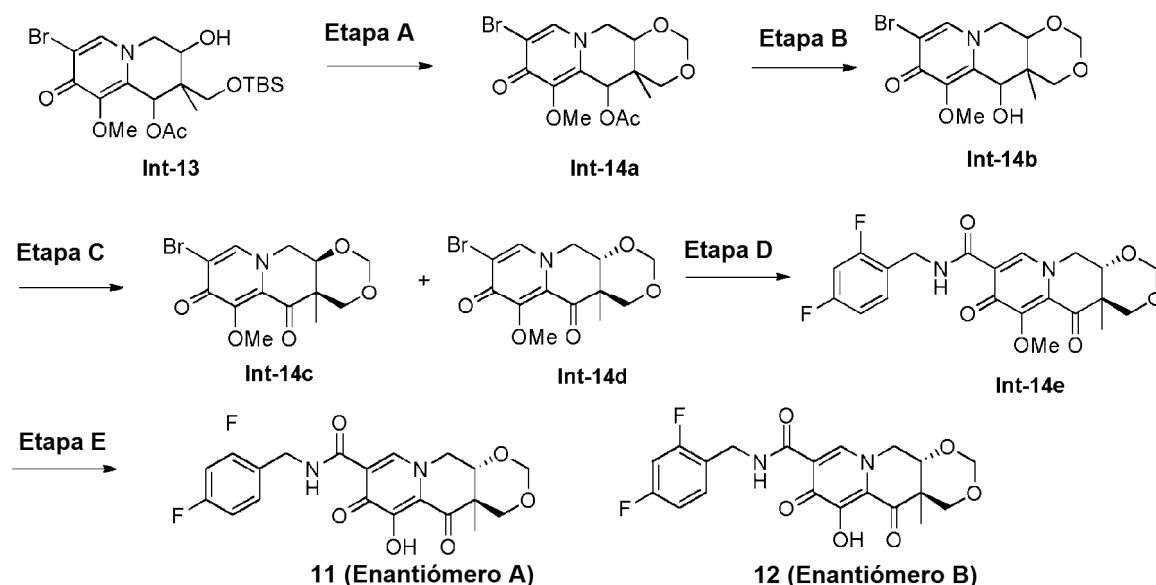
El compuesto **Int-12** se preparó en forma de una mezcla de aproximadamente 1:1 de isómeros (E) y (Z) siguiendo esencialmente el mismo método descrito en el Ejemplo 17, y reemplazando 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pent-2-en-1-ol con el compuesto **Int-11** en la Etapa A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,60 y 5,40 (dt, J = 9,0, 1,1 Hz, 1 H), 4,16 y 4,03 (s, 2 H), 1,70-1,84 (m, 2 H), 1,61 y 1,59 (s, 3 H), 1,42-1,58 (m, 6 H), 1,28-1,36 (m, 6 H), 0,79-1,02 (m, 24 H), 0,11 y 0,08 (s, 6 H).

10

**Ejemplo 22**15 Preparación del Compuesto **Int-13****Int-13**

El Compuesto **Int-13** se preparó usando el método descrito en Etapas A a D del Ejemplo 18, y reemplazando el compuesto **Int-9b** por el compuesto **Int-12** en la Etapa A. LCMS anal. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>6</sub>Si: 491,12; Observado: 492,04 (M+1)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 23**25 Preparación de los Compuestos **11** y **12**Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-14a**

30

A una solución de paraformaldehído (93 mg, 3,09 mmol) en 4 ml de AcOH se le añadió ácido sulfúrico (120 mg, 1,224 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min antes de añadir el compuesto **Int-13** (160 mg, 0,309 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después a 70 °C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Al contenido se le añadió en porciones 1 g de sólido de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó

35

usando una columna de fase inversa (120 g) eluyendo con TFA al 0,05 % en agua y TFA al 0,05 % en ACN (del 0 % al 90 % durante una longitud de 10 columnas) para proporcionar el compuesto **Int-14a**. LCMS anál. calc. para  $C_{15}H_{18}BrNO_6$ : 389,03; Observado: 390,02 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 5 Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-14b**

A una solución del compuesto **Int-14a**, sal de TFA (150 mg, 0,299 mmol) en 5 ml de MeOH, se le añadió carbonato potásico (165 mg, 1,195 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 8 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-14b** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{13}H_{16}BrNO_5$ : 347,02; Observado: 348,11 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 15 Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-14c** y el Compuesto **Int-14d**

A una solución del compuesto **Int-14b** (88 mg, 0,254 mmol) en 5 ml de diclorometano, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (162 mg, 0,381 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 min. Se diluyó con 60 ml de EtOAc. El sólido se eliminó por filtración. La porción líquida se concentró. El residuo resultante se purificó por una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto *cis*-fusionado **Int-14c** y el compuesto *trans*-fusionado **Int-14d** individualmente en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{13}H_{14}BrNO_5$ : 345,00; Observado: 346,02 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-14e**

A una solución del compuesto **Int-14d** (42 mg, 0,122 mmol) en 2 ml de DMSO, se le añadieron (2,4-difluorofenil)metanamina (34,9 mg, 0,244 mmol), diisopropiletilamina (39,4 mg, 0,305 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (35,3 mg, 0,031 mmol) secuencialmente. El recipiente de reacción se llenó con gas CO por burbujeo de CO en la solución a través de una aguja durante 20 min. Se agitó en un globo de CO a 90 °C durante 6 h. Se enfrió a temperatura ambiente. El contenido se purificó usando Gilson de fase inversa eluyendo con TFA al 0,05 % en agua/TFA al 0,05 % en ACN (del 10-90 %) para proporcionar el compuesto en bruto **Int-14e**. Este material se purificó adicionalmente usando a SFC preparativa quiral (columna quiral AD 30X250 mm, 40 % de 2:1 de MeOH:ACN/CO<sub>2</sub>, 70 ml/min, 100 bar, 4 mg/ml en MeOH/diclorometano, 35 °C, 254 nM) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-14e** (componente de elución anterior) y el enantiómero B del compuesto **Int-14e** (componente de elución posterior). LCMS anál. calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_6$ : 434,13; Observado: 435,04 (M + 1)<sup>+</sup>.

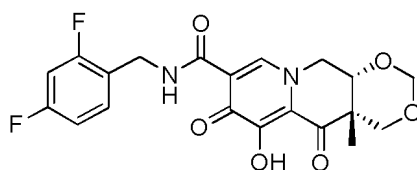
#### 35 Etapa E- Síntesis del Compuesto **11** y **12**

A una solución del enantiómero A del compuesto **Int-14e** (4,0 mg, 9,21 μmol) en 4 ml de DMF, se le añadió cloruro de litio (7,81 mg, 0,184 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se separó por Gilson de fase inversa (ACN al 10 % (TFA al 0,05 %)/H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,05 %)/H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **11** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,25 (a, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,87 (m, 2 H), 5,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,28-4,34 (4 H), 3,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 1,6 (s a, 1 H), 1,57 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ : 420,11; Observado: 421,04 (M+1)<sup>+</sup>.

A una solución del enantiómero B del compuesto **Int-14e** (4,0 mg, 9,21 μmol) en 4 ml de DMF, se le añadió cloruro de litio (7,81 mg, 0,184 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se separó por Gilson de fase inversa (ACN al 10 % (TFA al 0,05 %)/H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,05 %)/H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **12** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,29 (a, 1 H); 8,53 (s, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 6,81-6,87 (m, 2 H), 5,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,27-4,34 (4 H), 3,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 1,6 (s a, 1 H); 1,61 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ : 420,11; Observado: 421,04 (M+1)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 24**

#### 55 Preparación del Compuesto **13**



**13**

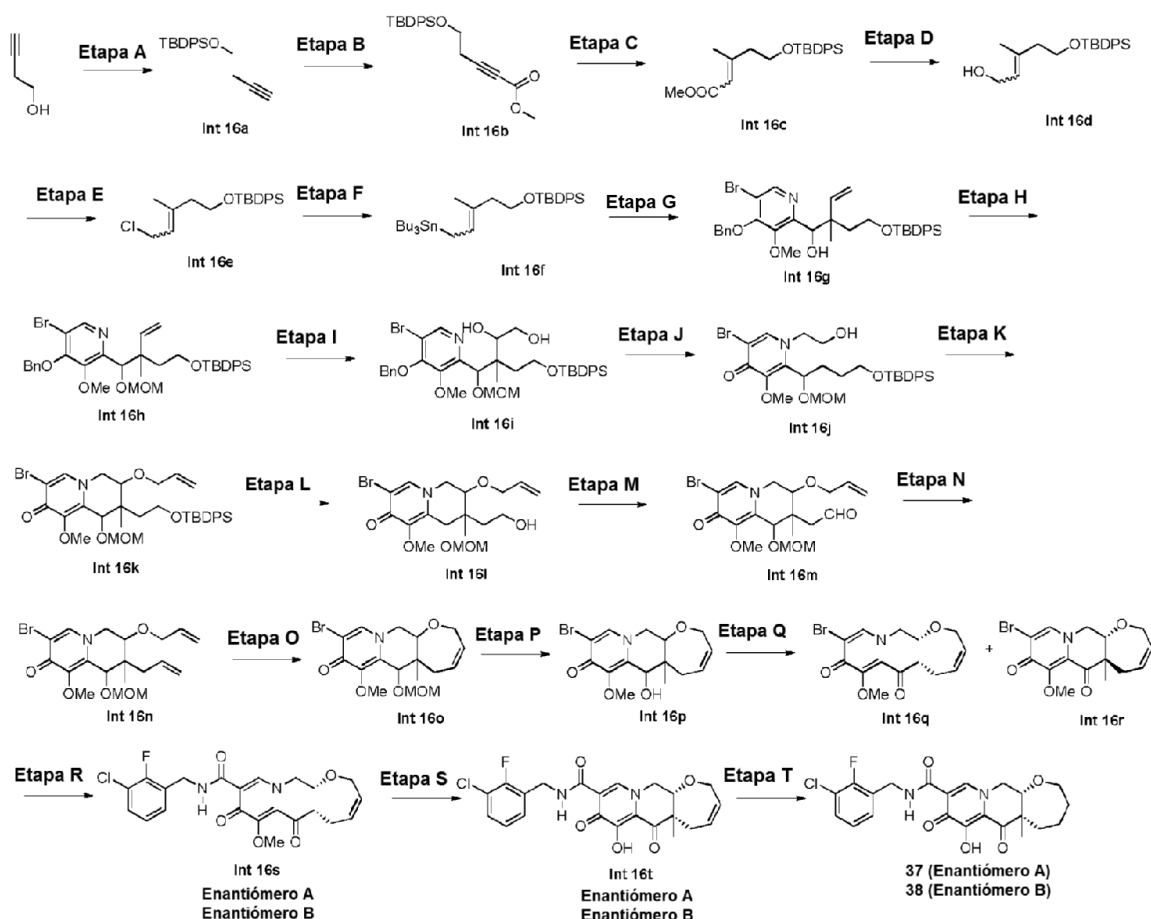
El compuesto *cis*-fusionado **Int-14c** preparado en la Etapa C del Ejemplo **23** se convirtió en el compuesto **13** usando

el método descrito en la Etapa D y la Etapa E del Ejemplo 23.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (a, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,81-6,88 (m, 2 H), 5,07 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 4,82 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 4,78 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1 H), 4,62-4,73 (m, 2 H), 4,51 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1 H), 4,31 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 3,45 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 1,21 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 420,11; Observado: 421,06 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 25**

Preparación del Compuesto 37 y 38



10

**Etapa A- Síntesis del Compuesto Int-16a**

15 A una solución de but-3-in-1-ol (10 g, 143 mmol) en 110 ml de diclorometano se le añadió *tert*-butilclorodifenilsilano (37,3 g, 136 mmol) seguido de 1*H*-imidazol (14,6 g, 214 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (17,4 g, 143 mmol). La reacción se dejó en agitación a 20 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Se diluyó con 150 ml de agua, se extrajo con EtOAc al 50 %/hexanos (2 x 150 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 200: 1) para proporcionar el compuesto **Int-16a** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4 H), 7,34-7,48 (m, 6 H), 3,79 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,45 (dt,  $J = 7,0, 2,4$  Hz, 2 H), 1,95 (s, 1H), 1,06 (s, 9 H).

20

**Etapa B- Síntesis del Compuesto Int-16b**

25 A una solución agitada del compuesto **Int-16a** (13,4 g, 43,4 mmol) en 200 ml de THF a -78 °C se le añadió butil litio (18,24 ml, 45,6 mmol). Se dejó en agitación a esta temperatura durante 20 min. A esto se le añadió una solución de carbonocloridato de metilo (5,336 g, 56,5 mmol) en 20 ml de THF a través de una cánula, y la reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentó hasta 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-16b** en forma de un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,67 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4 H), 7,33-7,50 (m, 6 H), 3,81 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,58 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 1,05 (s, 9 H).

30

**Etapa C- Síntesis del Compuesto Int-16c**



A una solución agitada de yoduro de cobre (I) (13,8 g, 72,6 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió metil litio (29,7 ml, 47,5 mmol) y se agitó durante 15 min a 0 °C. La solución resultante se enfrió a -78 °C y una solución del compuesto **Int-16b** (17,4 mg, 47,5 mmol) en THF (5 ml) se añadió a través de una cánula y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) seguido de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, después se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-16c** en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,35-7,42 (m, 6 H), 5,72 (s, 1 H), 3,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,62-3,70 (m, 3 H), 2,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,03 (s, 9 H).

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-16d**

A una solución del compuesto **Int-16c** (19 g, 49,7 mmol) en diclorometano (200 ml) enfriado a -78 °C se le añadió hidruro de diisopropilaluminio (109 ml, 109 mmol). La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h y se calentó hasta 0 °C. En este momento, se interrumpió añadiendo 500 ml de una solución saturada de sales de Rochelle. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora y la fase orgánica se aisló. La capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 10: 1) para proporcionar el compuesto **Int-16d** en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,36-7,44 (m, 6 H), 5,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,67 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,04 (s, 9 H).

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-16e**

A una solución del compuesto **Int-16d** (7 g, 19,74 mmol) y cloruro de litio (1,7 g, 39,5 mmol) en diclorometano (70 ml) se le añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (6,4 g, 49,4 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3619 mg, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20 °C durante 2 horas. Después, se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con 200 ml de una solución 0,2 N (ac.) de HCl y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto **Int-16e** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 7,36-7,46 (m, 6 H), 5,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 3,96-4,14 (m, 2 H), 3,64-3,80 (m, 2 H), 2,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,63-1,77 (m, 3 H), 1,04 (s, 9 H).

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-16f**

A una solución de dietilamida de litio (19,17 ml, 38,3 mmol) en THF (70 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió tributilstannano (10 g, 34,9 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. Después, se enfrió a -78 °C, y una solución del compuesto **Int-16e** (6,5 g, 17,43 mmol) en 30 ml de THF se añadió a través de una jeringa. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos. Se diluyó con 100 ml de EtOAc al 20 %/hexanos y se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc al 20 %/hexanos. El producto orgánico combinado se lavó con agua, salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando a cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 100: 1) para proporcionar el compuesto **Int-16f** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63-7,75 (m, 4 H), 7,32-7,45 (m, 6 H), 5,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,18-2,33 (m, 2 H), 1,54-1,63 (m, 5 H), 1,39-1,50 (m, 6 H), 1,21-1,33 (m, 6 H), 1,03-1,08 (m, 9 H), 0,74-0,92 (m, 15 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 628.

#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-16g**

A una solución del compuesto **Int-16f** (7,6 g, 12,11 mmol) y el compuesto **Int-1** (3,3 g, 10,09 mmol) en acetonitrilo (100 ml) agitado a 0 °C se le añadió cloruro de estaño (II) (5,8 g, 30,3 mmol). Después, la reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 15 minutos. Este color desapareció gradualmente durante 5 minutos. El progreso de la reacción se controló por TLC. Se encontró que la reacción se completó cuando el color casi había desaparecido por completo. Ésta se diluyó con 100 ml de EtOAc al 30 %/hexano, y 100 ml de una solución acuosa al 15 % (en peso) de NH<sub>4</sub>F. La mezcla resultante se dejó en agitación a 20 °C durante 20 min. El sólido se eliminó por filtración. El producto orgánico de las aguas madre se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 10: 1) para dar el compuesto **Int-16g** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (s a, 1 H), 7,66 (s a, 4 H), 7,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 7,36 (s a, 9 H), 5,61-5,81 (m, 1 H), 5,15-5,27 (m, 1 H), 4,90-5,14 (m, 2 H), 4,77 (d, *J* = 18,0 Hz, 2 H), 3,84 (s a, 3 H), 3,59-3,78 (m, 3 H), 1,87 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 1,68-1,80 (m, 1 H), 1,03 (s a, 9 H), 0,88-0,96 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 662.

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-16h**

A una solución del compuesto **Int-16g** (11 g, 16,65 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (407 mg, 3,33 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (10 g, 83 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloro (metoxi)metano (6,7 g, 83 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 30 °C durante 16 horas, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 10: 1) para proporcionar el compuesto

**Int-16h** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 7,47 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 7,30-7,43 (m, 9 H), 5,75-5,85 (m, 1 H), 5,18-5,25 (m, 1 H), 5,11 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H), 4,98 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 4,84-4,90 (m, 1 H), 4,71-4,79 (m, 1 H), 4,54-4,60 (m, 1 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,62-3,72 (m, 2 H), 3,12-3,31 (m, 3 H), 1,94-2,03 (m, 1 H), 1,59-1,68 (m, 1 H), 1,02 (s, 9 H), 0,82-0,96 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 706.

#### Etapa I- Síntesis del Compuesto **Int-16i**

A una solución del compuesto **Int-16h** (10 g, 14,19 mmol) en 100 ml de THF/agua (3: 2), se le añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (3,3 g, 28,4 mmol) seguido de óxido de osmio (VIII) (541 mg, 2,128 mmol). La reacción se dejó en agitación a 35 °C durante 48 horas. A esta mezcla se le añadieron 10 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  sólido. La mezcla se dejó en agitación a 35 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc al 50 %/hexanos. El sólido de color pardo se eliminó por filtración y el filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 1: 1) para proporcionar el compuesto **Int-16i** en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27-8,48 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 4 H), 7,27-7,46 (m, 11 H), 5,18-5,26 (m, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 5,07 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 4,49 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 4,34 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 3,77-3,89 (m, 5 H), 3,45-3,76 (m, 3 H), 3,08-3,26 (m, 3 H), 2,40-2,58 (m, 1 H), 1,67-2,07 (m, 1 H), 1,40-1,58 (m, 1 H), 1,01-1,10 (m, 9 H), 0,78 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 740.

#### Etapa J- Síntesis del Compuesto **Int-16j**

Una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,8 g, 14,62 mmol) en piridina (10 ml) se añadió a una solución del compuesto **Int-16i** (6 g, 8,12 mmol) en piridina (50 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 35 °C durante 16 horas. el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PET: EtOAc = 1:1 y después diclorometano: MeOH = 100: 1) para proporcionar el compuesto **Int-16i** en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52-7,82 (m, 5 H), 7,34-7,51 (m, 6 H), 4,62-4,96 (m, 3 H), 4,33-4,57 (m, 2 H), 3,91-4,00 (m, 3 H), 3,64-3,90 (m, 3 H), 3,24-3,41 (m, 3 H), 1,21-1,31 (m, 2 H), 0,60-1,17 (m, 12 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 632.

#### Etapa K- Síntesis del Compuesto **Int-16k**

A una solución del compuesto **Int-16j** (246 mg, 0,390 mmol) en 5 ml de DMF, se le añadió yoduro de alilo (262 mg, 1,560 mmol), seguido de hidruro sódico (31,2 mg, 0,780 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 min. Se enfrió a 0 °C, y se interrumpió añadiendo 1 ml de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc al 70 %/hexanos (80 ml) y se lavó con 80 ml de agua. La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-16k** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{BrNO}_6\text{Si}$ : 670,7; Observado: 671,9 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa L- Síntesis del Compuesto **Int-16l**

A una solución del compuesto **Int-16k** (248 mg, 0,370 mmol) en 4 ml de THF, se le añadió TBAF 1 M en THF (387 mg, 1,479 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 8 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-16l** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrNO}_6$ : 433,1; Observado: 433,8 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa M- Síntesis del Compuesto **Int-16m**

A una solución del compuesto **Int-16l** (152 mg, 0,352 mmol) en 4 ml de diclorometano, se le añadió peryodinato de Dess-Martin (373 mg, 0,879 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A ésta se le añadieron 2 gotas de agua, y la mezcla resultante se diluyó con 20 ml de EtOAc. El sólido se eliminó por filtración. Las aguas madre se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 6 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-16m** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_6$ : 429,1; Observado: 429,9 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa N- Síntesis del Compuesto **Int-16n**

A una mezcla de bromo(metil)trifenilfosforano (7472 mg, 20,92 mmol) (secado previamente al vacío a 120 °C en un matraz durante una noche) en 60 ml de THF enfriado a 0 °C, se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (13,94 ml, 20,92 mmol). Se dejó en agitación a 0 °C durante 0,5 h. Después, se añadió una solución del compuesto **Int-16m** (3000 mg, 6,97 mmol) en 20 ml de THF. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Ésta se diluyó con 200 ml de EtOAc al 70 %/hexanos. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (220 g) eluyendo con EtOAc al 70 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-16n** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$ :

427,1; Observado: 428,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa O- *Síntesis del Compuesto Int-16o*

5 A una solución del compuesto **Int-16n** (28 mg, 0,065 mmol) en 5 ml de diclorometano, se le añadió el catalizador de metátesis de olefina de Zhang (1B) (8 mg, 10,89  $\mu$ mol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (25 g) eluyendo con MeOH al 5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-16o** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>: 401,1; Observado: 401,8 (M+1)<sup>+</sup>.

10

Etapa P- *Síntesis del Compuesto Int-16p*

15 A una solución del compuesto **Int-16o** (24 mg, 0,060 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadió HCl acuoso 12 N (200  $\mu$ l, 2,435 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se neutralizó añadiendo Et<sub>3</sub>N. Se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (12 g), eluyendo con diclorometano/MeOH (DCM al 100 % durante 5 min; gradiente de MeOH al 10 % en diclorometano durante 12 min, isocrático durante 5 min) para proporcionar el compuesto **Int-16p** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>: 355,04; Observado: 355,84 (M+1)<sup>+</sup>.

20

Etapa Q- *Síntesis del Compuesto Int-16q y el Compuesto Int-16r*

25 A una solución del compuesto **Int-16p** (190 mg, 0,533 mmol) en 8 ml de diclorometano seco, se le añadió peryodinato de Dess-Martin (339 mg, 0,800 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución resultante, se le añadieron dos gotas de agua. Se formó un sólido de color blanco. La mezcla se diluyó con 20 ml de diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con 10 ml de una solución acuosa sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se aisló. El producto acuoso se extrajo con 20 ml de una solución de MeOH al 10 %/diclorometano. Los productos orgánicos combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto cis-fusionado **Int-16q** y el compuesto *trans-fusionado* **Int-16r** por separado en forma de sólidos de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>: 353,03; Observado: 353,82 (M+1)<sup>+</sup>.

30

Etapa R- *Síntesis del Compuesto Int-16s*

35 Una mezcla del compuesto **Int-16q** (25,6 mg, 0,072 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (38,6  $\mu$ l, 0,217 mmol), (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (14,99 mg, 0,094 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (11,68 mg, 0,022 mmol) en DMSO (1,8 ml) se desgasificó durante 5 min antes de añadir diacetoxipaladio (4,87 mg, 0,022 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con una corriente de CO en un globo de CO durante 30 min. La mezcla se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 1 h. Tras la finalización, la reacción se diluyó con DMSO y se filtró. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA al 0,05 % (orgánico del 20 % al 90 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-16s** en forma de su mezcla racémica. Este material se resolvió por SFC preparativa quiral (ChiralPak OJ, 20 x 250 mm, 50 ml/min, 100 bar, MeOH al 25 % (NH<sub>4</sub>OH al 0,2 %)/CO<sub>2</sub>, 35 °C) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-16s** (el primer compuesto de elución) y el enantiómero B del compuesto **Int-16s** (el segundo compuesto de elución). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> racemato: 460,12; Observado: 461,01 (M+1)<sup>+</sup>.

40

45

Etapa S- *Síntesis del Compuesto Int-16t*

50 Dos enantiómeros del compuesto **Int-16s** se convirtieron en enantiómeros del compuesto **Int-16t** por separado siguiendo el mismo método descrito en la Etapa K del Ejemplo 10. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,10; Observado: enantiómero A-446,97 (M+1)<sup>+</sup>; enantiómero B-446,99 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa T- *Síntesis del Compuesto 37 y el Compuesto 38*

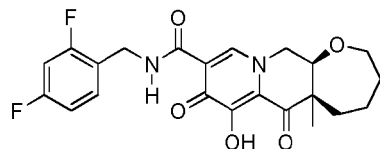
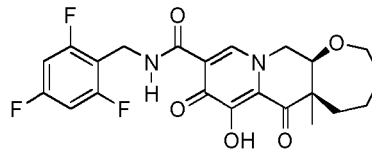
55

60 A una solución del enantiómero B del compuesto **Int-16t** (6 mg, 10,70  $\mu$ mol) en 2 ml de MeOH, se le añadió Pd-C (0,569 mg, 5,35  $\mu$ mol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en un globo de H<sub>2</sub> durante 1 h. Tras la finalización, el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA al 0,1 % (orgánico del 20 % al 90 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto 38. Esencialmente en las mismas condiciones, el enantiómero B del compuesto **Int-16t** se convirtió en el compuesto 37. El compuesto 37 y el compuesto 38 muestran un espectro de RMN y LCMS idéntico. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,48 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,29-7,33 (m, 2 H); 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 4,74 (m, 2 H); 4,42-4,45 (m, 1 H); 4,23-4,31 (m, 1 H); 3,94-3,98 (m, 1 H); 3,85 (m, 1 H); 3,67-3,69 (m, 1 H); 2,33-2,46 (m, 1 H); 1,77-1,80 (m, 1 H); 1,62-1,75 (m, 4 H); 1,30 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 448,12; Observado: 448,97 (M+1)<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 26**Preparación del Compuesto **39-42**

5

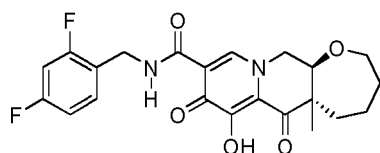
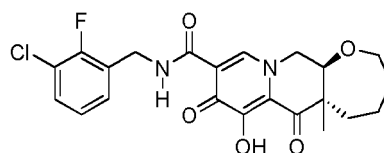
**39 (Enantiómero A)**  
**40 (Enantiómero B)****41 (Enantiómero A)**  
**42 (Enantiómero B)**

10

Partiendo del compuesto **Int-16q**, se prepararon los compuestos **39-42** esencialmente mediante el mismo método descrito en la Etapa R a Etapa T del Ejemplo **25**, reemplazando solamente 2,4-difluorobencilamina por las bencilaminas apropiadas en la Etapa R. Los compuestos **39** y **41** se prepararon a partir del enantiómero de elución anterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la etapa R. Los compuestos **40** y **42** se prepararon a partir del enantiómero de elución posterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la etapa R.

Compuesto N.º	Estructura	Enantiómero	Tr (min)	M+1 (observado)
<b>39</b>		<b>A</b>	1,91 (LC3)	433,0
<b>40</b>		<b>B</b>	1,89 (LC3)	433,0
<b>41</b>		<b>A</b>	1,92 (LC3)	451,0
<b>42</b>		<b>B</b>	1,92 (LC3)	451,0

15

**Ejemplo 27**Preparación del Compuesto **43-46****43 (Enantiómero A)**  
**44 (Enantiómero B)****45 (Enantiómero A)**  
**46 (Enantiómero B)**

20

25

Partiendo del compuesto **Int-16r**, los compuestos **43-46** se prepararon esencialmente mediante el mismo método descrito en la Etapa R a Etapa T del Ejemplo **25**, empleando bencilaminas apropiadas en la Etapa R. Los compuestos **43** y **45** se prepararon a partir del enantiómero de elución anterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la etapa R. Los compuestos **44** y **46** se prepararon a partir del enantiómero de elución posterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la etapa R.

Compuesto **43**:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,44 (s, 2 H); 8,51 (s, 1 H); 7,38 (c, J = 7,7 Hz, 2 H); 7,29 (s, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,68 (m, 2 H); 4,05-4,20 (m, 3 H); 3,88-3,92 (m, 2 H); 2,26-2,29 (m, 1 H); 1,92-2,01 (m, 1 H); 1,85-1,91 (m, 1 H); 1,72-1,83 (m, 3 H); 1,32 (s, 3H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 432,15; Observado:

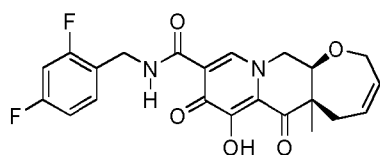
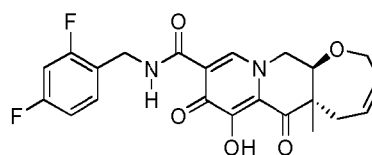
433,06 (M+1)<sup>+</sup>.

Compuesto	Estructura	Enantiómero	Tr (min)	M+1 (observado)
43		A	1,93 (LC3)	433,1
44		B	1,96 (LC3)	433,0
45		A	2,06 (LC3)	449,0
46		B	2,04 (LC3)	449,0

**Ejemplo 28**

5

Preparación del Compuesto 47-50

47 (Enantiómero A)  
48 (Enantiómero B)49 (Enantiómero A)  
50 (Enantiómero B)

10 Partiendo del compuesto **Int 16q**, el compuesto **47** y el compuesto **48** se prepararon esencialmente por el mismo método descrito en la etapa **R** a la etapa **S** del ejemplo **25**. El compuesto **47** se preparó a partir del enantiómero de elución anterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la Etapa **R**. El compuesto **48** se preparó a partir del enantiómero de elución posterior en el proceso de separación quiral del intermedio correspondiente en la Etapa **R**. De forma similar, el compuesto **49** y el compuesto **50** se prepararon partiendo del  
15 compuesto **Int 16r**.

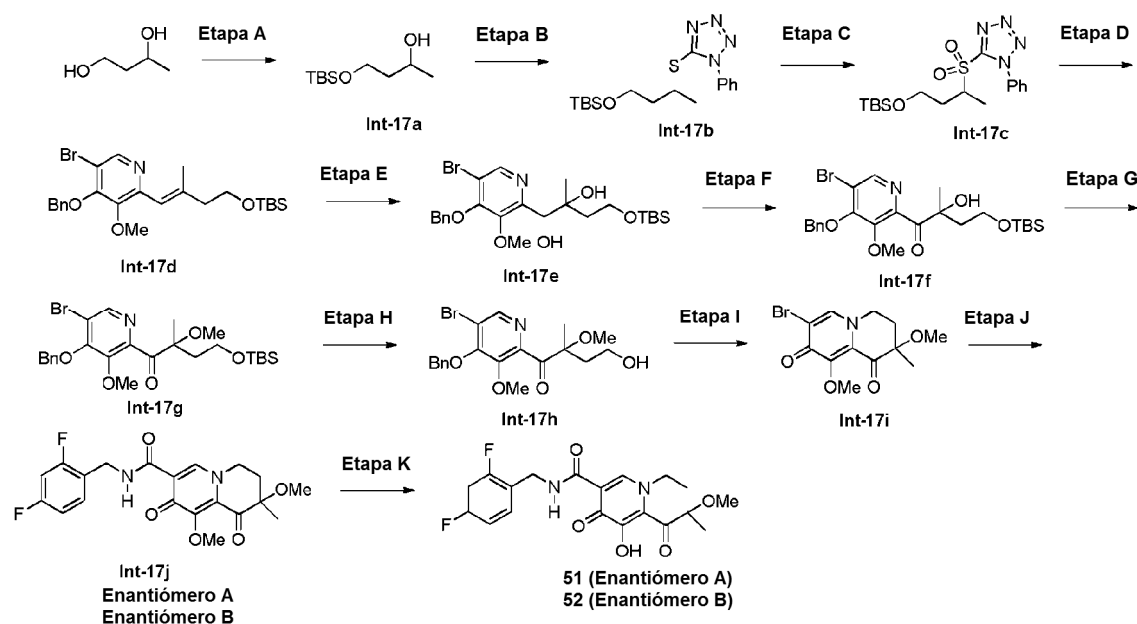
20 Compuesto **47**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,42 (s a, 1 H); 8,53 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 1 H); 6,75-6,90 (m, 2 H); 5,81-5,96 (m, 1 H); 5,62-5,77 (m, 1 H); 4,63-4,73 (m, 2 H); 4,12-4,53 (m, 4 H); 3,90-4,12 (m, 1 H); 2,90 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 1 H); 2,38 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 430,13; Observado: 431,00 (M+1)<sup>+</sup>.

25 Compuesto **48**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,42 (s a, 1 H); 8,53 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 1 H); 6,75-6,90 (m, 2 H); 5,81-5,96 (m, 1 H); 5,62-5,77 (m, 1 H); 4,63-4,73 (m, 2 H); 4,12-4,53 (m, 4 H); 3,90-4,12 (m, 1 H); 2,90 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 1 H); 2,38 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 430,13; Observado: 431,00 (M+1)<sup>+</sup>.

30 Compuesto **49**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (s a, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,32-7,45 (m, 1 H); 6,81-6,85 (m, 2 H); 5,94 (m, 2 H); 4,60-4,72 (m, 2 H); 4,35-4,50 (m, 1 H); 4,06-4,32 (m, 4 H); 3,02-3,15 (m, 1 H); 2,35-2,50 (m, 1 H); 1,33 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 430,13; Observado: 430,98 (M+1)<sup>+</sup>.

35 Compuesto **50**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (s a, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,32-7,45 (m, 1 H); 6,81-6,85 (m, 2 H); 5,94 (m, 2 H); 4,60-4,72 (m, 2 H); 4,35-4,50 (m, 1 H); 4,06-4,32 (m, 4 H); 3,02-3,15 (m, 1 H); 2,35-2,50 (m, 1 H); 1,33 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 430,13; Observado: 430,98 (M+1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29**

Preparación del Compuesto **51-52**

5

Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-17a**

A una solución de butano-1,3-diol (3,8 g, 42,2 mmol) en 30 ml de DMF, se le añadió 1*H*-imidazol (5,74 g, 84 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (6,67 g, 44,3 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió en 200 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc al 40 %/hexanos (120 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de una solución acuosa 0,2 N de HCl, y después 100 ml de salmuera. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto **Int-17a** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,00-4,08 (m, 1 H), 3,80-3,94 (m, 2 H), 1,55-1,72 (m, 2 H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6 H).

10

15

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-17b**

A una solución del compuesto **Int-17a** (1500 mg, 7,34 mmol) en 23 ml de THF, se le añadieron trifetilfosfina (4812 mg, 18,35 mmol) y 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiol (1962 mg, 11,01 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (3,61 ml, 18,35 mmol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc al 20 %/hexanos. Después se filtró. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17b** en forma de un aceite incoloro. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OSSi: 364,2; Observado: 365,1 (M+1)<sup>+</sup>.

20

25

Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-17c**

A una solución del compuesto **Int-17b** (1,840 g, 5,05 mmol) en 20 ml de EtOH enfriado a 0 °C, se le añadió una solución premezclada de molibdato de NH<sub>4</sub> tetrahidrato (2,495 g, 2,019 mmol) en 10 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % en agua. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. A ésta se le añadieron 100 ml de una solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo en EtOAc al 50 %/hexanos (60 ml x 2). La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17c** en forma de un aceite incoloro. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OSSi: 396,2; Observado: 397,2 (M+1)<sup>+</sup>.

30

35

Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-17d**

A una solución del compuesto **Int-17c** (98 mg, 0,248 mmol) en 4 ml de THF enfriado a -78 °C, se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (1 M en THF) (0,497 ml, 0,497 mmol). La solución de color amarillento se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió una solución del compuesto Int-1 (80 mg, 0,248 mmol) en 1 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h. Se calentó a 0 °C permitiendo que el baño de hielo finalizara. Durante este tiempo, el color de la reacción cambió de azul/verde a amarillento. Se interrumpió por 10 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla resultante se extrajo por 20 ml de EtOAc al 50 %/hexanos. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel

40

de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 12 %/hexanos para proporcionar un compuesto **Int-17d** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{24}H_{34}BrNO_3Si$ : 491,2; Observado: 492,0 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-17e**

5 A una solución del compuesto **Int-17d** (40 mg, 0,081 mmol) en 1 ml de t-BuOH/agua/piridina (5:5:1), se le añadieron metanosulfonamida (15,45 mg, 0,162 mmol), ferricianuro de potasio (80 mg, 0,244 mmol) y carbonato potásico (67,3 mg, 0,487 mmol), seguido de óxido de osmio (VIII) (0,050 ml, 4,06  $\mu$ mol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 día. El análisis por LCMS indica que se había completado menos de la mitad. A  
10 esto se le añadió una solución de hidróxido sódico 1 M (0,162 ml, 0,162 mmol). La reacción se agitó durante 1 día más. Se diluyó con 1 ml de THF, y se interrumpió añadiendo 700 mg de bisulfito sódico. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc, y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando una placa de TLC prep. sobre gel de sílice (1000 mm) eluyendo con EtOAc al 50 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17e** en forma de una película de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{24}H_{36}BrNO_5Si$ :  
15 527,2; Observado: 528,0 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-17f**

20 Se agitó ácido 2-yodoxibenzoico (42,5 mg, 0,152 mmol) en 1 ml de DMSO durante 5 min hasta que se disolvió. La solución resultante se añadió en un matraz que contenía el compuesto **Int-17e** (40 mg, 0,076 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Ésta se diluyó con 20 ml de EtOAc al 50 %/hexanos, y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó usando una placa de TLC prep. de gel de sílice (1000 mm) eluyendo con EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17f** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{24}H_{34}BrNO_5Si$ : 525,1; Observado: 526,0 (M+1)<sup>+</sup>.

25

#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-17g**

30 A una solución del compuesto **Int-17f** (28 mg, 0,053 mmol) en 1 ml de DMF, se le añadió yodometano (30,3 mg, 0,214 mmol). Ésta se enfrió a 0 °C y después se añadió hidruro sódico (6,41 mg, 0,160 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min. Después, se interrumpió añadiendo 10 ml de agua. Ésta se extrajo por 20 ml de EtOAc al 40 %/hexanos. La fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando una placa de TLC prep. de gel de sílice (1000 mm) eluyendo con EtOAc al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17g** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{25}H_{36}BrNO_5Si$ : 539,2; Observado: 540,1 (M+1)<sup>+</sup>.

35

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-17h**

40 A una solución del compuesto **Int-17g** (20 mg, 0,037 mmol) en 1 ml de MeOH, se le añadieron 0,5 ml de HCl 1,25 M en MeOH. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó en 2 ml de diclorometano. A éste se le añadieron 0,2 ml de  $NEt_3$ . La solución resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (25 g), eluyendo con EtOAc al 80 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-17h** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{19}H_{22}BrNO_5$ : 425,1; Observado: 425,9 (M+1)<sup>+</sup>.

45

#### Etapa I- Síntesis del Compuesto **Int-17i**

50 A una solución del compuesto **Int-17h** (10 mg, 0,024 mmol) en 0,5 ml de piridina, se le añadió cloruro de 4-metilbenzo-1-sulfonilo (17,97 mg, 0,094 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. En este momento, se añadieron 0,5 ml de MeOH. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con 2 ml de tolueno y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una placa de TLC prep. de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto **Int-17i** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{12}H_{14}BrNO_4$ : 317,0; Observado: 318,1 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa J- Síntesis del Compuesto **Int-17j**

55 Una mezcla del compuesto **Int-17i** (18 mg, 0,057 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (30,4  $\mu$ l, 0,171 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (10,19  $\mu$ l, 0,085 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (6,13 mg, 0,011 mmol) en DMSO (569  $\mu$ l) se le añadió diacetoxipaladio (2,56 mg, 0,011 mmol). Se adjuntó un globo de CO al recipiente de reacción y se burbujeó gas CO a través de una aguja larga a la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Después, la mezcla se calentó en un globo de CO a 80 °C durante 2 h. Tras la finalización, la reacción se diluyó con  
60 1,5 ml de DMSO y después se filtró. El filtrado se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA al 0,1 % (orgánico del 10 % al 90 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-17j** en forma de un racemato. Este material se resolvió adicionalmente por SFC preparativa quiral (ChiralPak AD, 30 x 250 mm, 70 ml/min, 100 bar, MeOH al 40 % ( $NH_4OH$ ) al 0,2 %/ $CO_2$ , 35 °C) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-17j** (primero en eluir) y el enantiómero B del compuesto **Int-17j** (segundo en eluir) en forma de enantiómeros puros. LCMS anál. calc. para  $C_{20}H_{20}F_2N_2O_5$ : 406,13; Observado:

65

407,05 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa K- Síntesis del Compuesto 51 y el Compuesto 52

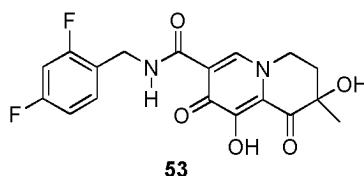
5 Usando el método descrito en la Etapa K en el ejemplo 10, el compuesto 51 se preparó a partir del enantiómero A del compuesto Int-17j. De manera similar, el compuesto 52 se preparó a partir del enantiómero B del compuesto Int-17j.

10 Compuesto 51: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,32 (s a, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,78-6,88 (m, 2 H); 4,56-4,71 (m, 3 H); 4,01-4,15 (m, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,47 (m, 2 H); 1,51 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 392,12; Observado: 392,94 (M+1)<sup>+</sup>.

15 Compuesto 52: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,32 (s a, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,35-7,42 (m, 1 H); 6,78-6,88 (m, 2 H); 4,56-4,71 (m, 3 H); 4,01-4,15 (m, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,47 (m, 2 H); 1,51 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 392,12; Observado: 392,94 (M+1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30**

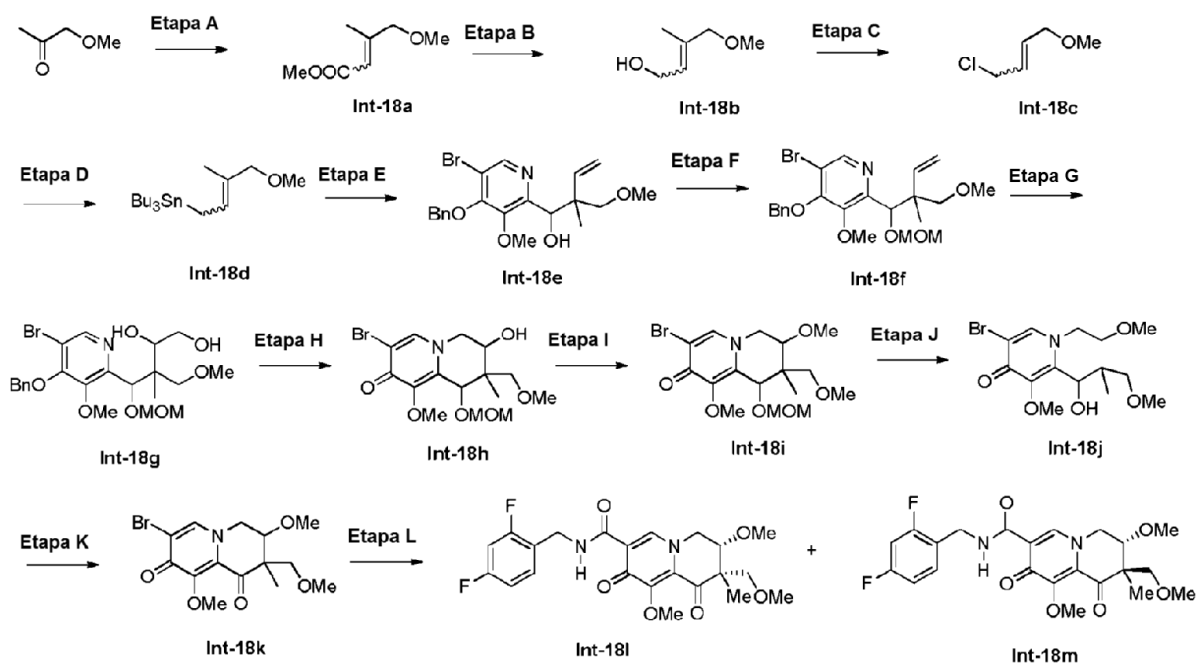
Preparación del Compuesto 53



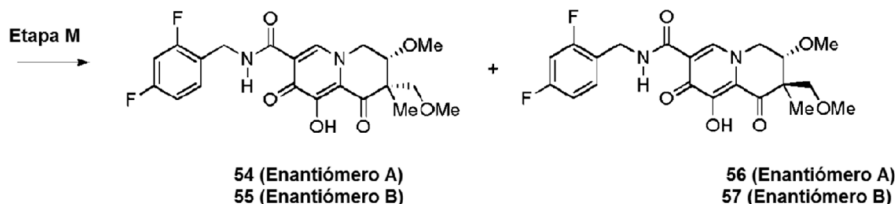
20 Partiendo del compuesto Int-17f, el compuesto 53 se preparó en forma de su mezcla racémica siguiendo esencialmente el mismo procedimiento de la Etapa H a la Etapa K del ejemplo 29. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (s a, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,37-7,42 (m, 1 H); 7,21-7,25 (m, 1 H); 7,05 (m, 1 H); 6,02 (s, 1 H); 4,50-4,58 (m, 2 H); 4,27-4,45 (m, 2 H); 2,11-2,30 (m, 2 H); 1,36 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 378,10; Observado: 378,94 (M+1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31**

30 Preparación del Compuesto 54-57







#### Etapa A- Síntesis del Compuesto *Int-18a*

- 5 A una mezcla de NaH (60 % en peso en aceite mineral) (8,5 g, 212 mmol) en 800 ml de THF enfriado a 0 °C, se le añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (33,7 g, 185 mmol) (¡precaución!). Se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió una solución de 1-metoxipropan-2-ona (12,5 g, 143 mmol) en 100 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a 18 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó añadiendo 200 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.). Se diluyó adicionalmente con 800 ml de agua y 600 ml de EtOAc al 50 %/hexanos. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: PET = 1: 50) para proporcionar el compuesto **Int-18a** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,92 (s, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H).
- 10

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto *Int-18b*

- 15 A una solución del compuesto **Int-18a** (15 g, 104 mmol) en 600 ml de diclorometano enfriado a -78 °C se le añadió DIBAL-H (228 ml, 228 mmol). La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora y se calentó hasta 0 °C. En este momento, se interrumpió añadiendo 600 ml de una solución (sat.) de sales de Rochelle. La mezcla se dejó en agitación a 20 °C durante 2 horas. La fase orgánica se aisló. Se lavó con 200 ml de salmuera. Después, la fase orgánica se concentró al vacío a 30 °C y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, PET con respecto a EtOAc: PET = 1: 2) para proporcionar el compuesto **Int-18b** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,62 (s, 1 H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H).
- 20

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto *Int-18c*

- 25 A una solución del compuesto **Int-18b** (7,5 g, 65 mmol) en diclorometano (100 ml), se le añadió diisopropiletilamina (34 ml, 194 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (7,5 ml, 97 mmol). La reacción se dejó en agitación a 17 °C durante 2 horas. Se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con 200 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío a 30 °C, y el residuo resultante se purificó rápidamente por una columna de gel de sílice (SiO<sub>2</sub>, PET: EtOAc = 30: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18c** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,69 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,11-4,14 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H).
- 30

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto *Int-18d*

- 35 A una solución de diisopropilamida de litio (31,2 ml, 2 M en THF, 63 mmol) en 100 ml de THF enfriado a 0 °C, se le añadió tributilestannano (15,1 g, 52 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min. Después, se enfrió a -78 °C, y se añadió mediante una jeringa una solución del compuesto **Int-18c** (7 g, 52 mmol) en 5 ml de THF. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Se diluyó con 400 ml de EtOAc al 50 %: PET, y se lavó con 500 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice eluyendo inicialmente con PET para eliminar Bu<sub>3</sub>SnH, y después EtOAc: PET = 1: 50 para proporcionar el compuesto **Int-18d** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,60-5,72 (m, 1 H), 4,11-4,15 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,62-1,82 (m, 5 H), 1,43-1,53 (m, 6 H), 1,24-1,34 (m, 6 H), 0,76-0,96 (m, 15 H).
- 40

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto *Int-18e*

- 45 A una solución del compuesto **Int-1** (4,1 g, 12,7 mmol) y el compuesto **Int-18d** (6 g, 15,27 mmol) en acetonitrilo (100 ml) agitado a 0 °C, se le añadió cloruro de estaño (II) (3,62 g, 19,1 mmol). Después, la reacción se calentó a 16 °C y se agitó durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. La mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc, y 100 ml de una solución acuosa al 15 % (en peso) de NH<sub>4</sub>F. La mezcla resultante se dejó en agitación a 16 °C durante 15 min. El sólido se eliminó por filtración. El producto orgánico de las aguas madre se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, PET: EtOAc = 3: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18e** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 6,04-6,12 (m, 1 H), 4,88-5,22 (m, 4 H), 3,87-3,98 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,48-3,55 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,24-3,27 (m, 1 H), 0,93 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 422.
- 50
- 55

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto *Int-18f*

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió MOMCl (4,3 ml, 56,8 mmol) a una solución del compuesto **Int-18e** (4,8 g, 11,4 mmol), diisopropiletilamina (20 ml, 114 mmol) y DMAP (0,72 g, 5,76 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 35 °C durante 16 horas y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: EtOAc = 1: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18f** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,42 (s, 1 H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 6,08-6,14 (m, 1 H), 5,16-5,29 (m, 4 H), 4,87-5,11 (m, 2 H), 4,46-4,65 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,58-3,60 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 466.

#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-18g**

A una solución del compuesto **Int-18f** (4,8 g, 10,3 mmol) en 110 ml de THF/t-BuOH/agua (5: 5: 1), se le añadió NMO (2,4 g, 20,6 mmol), seguido de tetraóxido de osmio (262 mg, 1 mmol) en H<sub>2</sub>O. La reacción se dejó en agitación a 16 °C durante 16 horas. A ésta se le añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La mezcla se dejó en agitación a 16 °C durante 1 hora y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: MeOH = 20: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18g** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,44 (s, 1 H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,35-7,39 (m, 3 H), 5,17-5,35 (m, 4 H), 4,44-4,60 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,63-3,66 (m, 4 H), 3,19-3,34 (m, 8 H), 1,04 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 500.

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-18h**

A una mezcla del compuesto **Int-18g** (4,0 g, 8,00 mmol) en piridina (30 ml) se le añadió p-TsCl (2,0 g, 10,4 mmol). La solución de reacción se dejó en agitación a 30 °C durante 16 horas. La reacción se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM: EtOAc = 1: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18h** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (s, 1 H), 4,38-5,00 (m, 4 H), 3,75-4,25 (m, 4 H), 3,18-3,47 (m, 8 H), 2,96-3,03 (m, 1 H), 0,85-0,88 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 392.

#### Etapa I- Síntesis del Compuesto **Int-18i**

A una solución del compuesto **Int-18h** (2,0 g, 5,1 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (60 % en peso en aceite mineral) (0,6 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 15 °C durante 10 min, después se añadió yodometano (3,2 ml, 51 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 15 °C durante 1 hora. Se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano (20 ml x 5), y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM: MeOH = 30: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18i** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (s, 1 H), 4,61-5,04 (m, 4 H), 3,94-3,98 (m, 4 H), 3,20-3,45 (m, 12 H), 0,83-0,87 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 406.

#### Etapa J- Síntesis del Compuesto **Int-18j**

A una solución agitada del compuesto **Int-18i** (1,0 g, 2,46 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió p-TsOH (1,873 g, 9,85 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 35 °C durante 48 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con diclorometano (30 ml x 5), la fase orgánica se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: MeOH = 30: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18j** en forma de un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (s, 1 H), 4,70-5,08 (m, 2 H), 3,79-4,79 (m, 4 H), 3,30-3,51 (m, 10 H), 1,19-1,26 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 362.

#### Etapa K- Síntesis del Compuesto **Int-18k**

A una solución agitada del compuesto **Int-18j** (500 mg, 1,38 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (585 mg, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 15 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18k** en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (s, 1 H), 3,26-4,35 (m, 14 H), 1,17 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 360.

#### Etapa L- Síntesis del Compuesto **Int-18l** y el Compuesto **Int-18m**

A una mezcla del compuesto **Int-18k** (60 mg, 0,167 mmol), diisopropiletilamina (0,116 ml, 0,666 mmol) y (2,4-difluorofenil)metanamina (47,7 mg, 0,333 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (96 mg, 0,083 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante 4 horas en un globo de CO. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl diluido. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después, se concentró al vacío y se purificó a través de TLC prep. (SiO<sub>2</sub>, EtOAc: PET = 1: 1) para proporcionar el compuesto **Int-18l** y el compuesto **Int-18m** en forma de un aceite de color amarillo.

Compuesto **Int-18l**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 6,70-6,78 (m, 2 H), 4,56 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 4,22-4,34 (m, 2 H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 1 H), 3,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 1,21 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 451.

5 Compuesto **Int-18m**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,39 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 6,75-6,81 (m, 2 H), 4,62 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 4,46-4,49 (m, 1 H), 4,10-4,19 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 3,71 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 3,38-3,42 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 1,17 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 451.

10 El compuesto **Int-181** se purificó adicionalmente usando una SFC preparativa quirál (Columna: Chiralpak AS-H 250x4,6 mm de D.I., 5  $\mu\text{m}$  Fase móvil: isopropanol (DEA al 0,05 %) en  $\text{CO}_2$  del 5 % al 40 % Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar un componente de elución anterior que es correspondiente al enantiómero **A** del compuesto **Int-181** (MS (M+H) $^+$ : 451), y un componente de elución posterior correspondiente al enantiómero **B** del compuesto **Int-181** (MS (M+H) $^+$ : 451).

15 El compuesto **Int-18m** se purificó adicionalmente usando una SFC preparativa quirál (Columna: Chiralpak AS-H 250x4,6 mm de D.I., 5  $\mu\text{m}$  Fase móvil: isopropanol (DEA al 0,05 %) en  $\text{CO}_2$  del 5 % al 40 % Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar un componente de elución anterior que es correspondiente al enantiómero **A** del compuesto **Int-18m** (MS (M+H) $^+$ : 451), y un componente de elución posterior correspondiente al enantiómero **B** del compuesto **Int-18m** (MS (M+H) $^+$ : 451).

20 Etapa M- Síntesis del Compuesto 54-57

25 Siguiendo esencialmente el mismo método descrito en la Etapa **K** del Ejemplo 10, partiendo del enantiómero **A** del compuesto **Int-181**, se preparó el compuesto **54**. De manera similar, el compuesto **55** se preparó a partir del enantiómero **B** del compuesto **Int-181**.

30 Compuesto **54**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,63-4,66 (m, 2 H), 4,41 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,35 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 437.

30 Compuesto **55**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,40 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,63-4,66 (m, 2 H), 4,41 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,82 (s, 1 H), 3,67-3,74 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 1,35 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 437.

35 Siguiendo esencialmente el mismo método descrito en la Etapa **K** del Ejemplo 10, partiendo del enantiómero **A** del compuesto **Int-18m**, se preparó el compuesto **56**. De manera similar, el compuesto **57** se preparó a partir del enantiómero **B** del compuesto **Int-18m**.

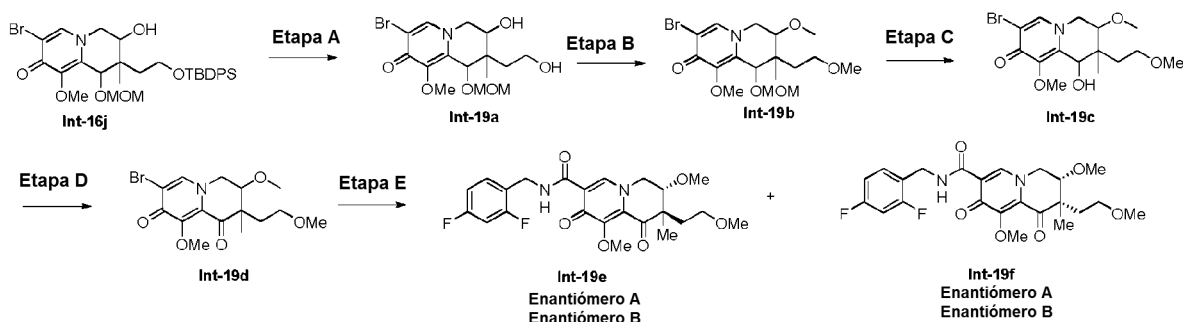
40 Compuesto **56**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,45 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,58-4,66 (m, 3 H), 4,26-4,29 (m, 1 H), 3,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 3,65 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H), 3,43-3,47 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 1,27 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 437.

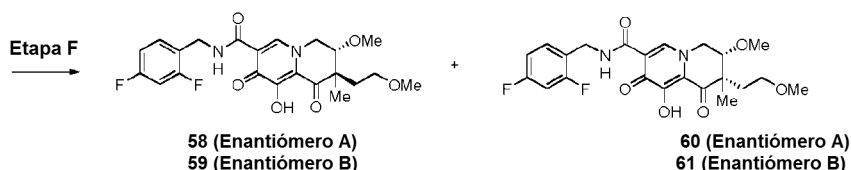
45 Compuesto **57**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,45 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,58-4,66 (m, 3 H), 4,26-4,29 (m, 1 H), 3,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 3,65 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H), 3,43-3,47 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 1,27 (m, 3 H). MS (M+H) $^+$ : 437.

### Ejemplo 32

Preparación del Compuesto 58-61

50





#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-19a**

- 5 A una solución en agitación del compuesto **Int-16j** (6,65 g, 10,54 mmol) en THF (60 ml) se le añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (10,54 ml, 10,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 10 °C durante 18 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: MeOH = 20: 1) para proporcionar el compuesto **Int-19a** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (s, 1 H), 4,80-4,98 (m, 1 H), 4,65-4,72 (m, 1 H),  
10 4,34-4,58 (m, 2 H), 4,09-4,33 (m, 2 H), 3,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 3,34-3,50 (m, 3 H), 1,64 (s a, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 0,80 (d, *J* = 13,8 Hz, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 392.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-19b**

- 15 A una mezcla agitada del compuesto **Int-19a** (3,5 g, 8,92 mmol) en THF (50 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió NaH (60 % en peso en aceite mineral) (2,141 g, 53,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 10 °C durante 20 minutos, y se añadió yodometano (19 g, 134 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 10 °C durante 16 horas. Se interrumpió con agua (2 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: MeOH = 25: 1) para proporcionar el compuesto **Int-19b**  
20 en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,69 (m, 1 H), 4,89-5,05 (m, 1 H), 4,36-4,76 (m, 3 H), 4,07-4,23 (m, 1 H), 3,93-4,05 (m, 3 H), 3,69-3,85 (m, 1 H), 3,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,22-3,48 (m, 10 H), 1,66-1,73 (m, 1 H), 1,42-1,52 (m, 1 H), 0,71-1,03 (m, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 420.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-19c**

- 25 A una solución agitada del compuesto **Int-19b** (3,4 g, 8,09 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió TsOH (4616 mg, 24,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 35 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **Int-19c** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (s, 1 H),  
30 4,94 (s a, 1 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 3,47-3,55 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 1,24-1,27 (m, 2 H), 1,17 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 376.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-19d**

- 35 A una solución agitada del compuesto **Int-19c** (2,5 g, 6,64 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,4 g, 7,97 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 15 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **Int-19d** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (s, 1 H), 4,08-4,43 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 3,77-3,85 (m, 1 H), 3,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H),  
40 3,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 3 H), 3,19-3,32 (m, 3 H), 2,10-2,24 (m, 1 H), 1,94-2,03 (m, 1 H), 1,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 374.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-19e** y **19f**

- 45 A una solución del compuesto **Int-19d** (300 mg, 0,802 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron (2,4-difluorofenil)metanamina (215 mg, 1,499 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (259 mg, 2,004 mmol) y Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (232 mg, 0,200 mmol). La reacción se agitó en un globo de CO a 96 °C durante 2 horas. Se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, el residuo resultante se purificó usando TLC prep. (diclorometano: EtOAc = 1: 1) para proporcionar una mezcla en bruto de los cuatro estereoisómeros del compuesto  
50 **Int-19e** y **19f** en forma de un aceite incoloro. Esto se purificó adicionalmente usando SFC (M7 "Columna: Chiralpak AD-H 250x4,6 mm de D.I., 5 μm Fase móvil: etanol (DEA al 0,05 %) en CO<sub>2</sub> del 5 % al 40 % Caudal: 2,35 ml/min Longitud de onda: 220 nm") para proporcionar cada estereoisómero individual: enantiómero A del compuesto **Int-19e** (el primer compuesto de elución), enantiómero B del compuesto **Int-19e** (el segundo compuesto de elución), enantiómero A del compuesto **Int-19f** (el tercer compuesto de elución), y el enantiómero B del compuesto **Int-19f** (el cuarto compuesto de elución). MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

- 60 Enantiómero A del compuesto **Int-19e**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,48 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 4,57-4,70 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 1,60, 13,60 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,40, 13,60 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).

Enantiómero B del compuesto **Int-19e**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,49 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 6,80 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2 H), 4,63 (dd,  $J = 6,40, 8,80$  Hz, 2 H), 4,44 (d,  $J = 13,60$  Hz, 1 H), 4,23 (dd,  $J = 4,00, 13,60$  Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,46-3,50 (m, 1 H), 3,36-3,44 (m, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,30 (s, 3 H).

Enantiómero A del compuesto **Int-19f**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,35-10,56 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 6,73-6,88 (m, 2 H), 4,63 (d,  $J = 5,60$  Hz, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,49-3,59 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H).

Enantiómero B del compuesto **Int-19f**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,35-10,56 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 6,73-6,88 (m, 2 H), 4,63 (d,  $J = 5,60$  Hz, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,49-3,59 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H).

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto 58-61

Siguiendo esencialmente el mismo método descrito en la Etapa K del Ejemplo 10, el compuesto **58** se preparó partiendo del enantiómero A del compuesto **Int-19e**. De manera similar, el compuesto **59** se preparó a partir del enantiómero B del compuesto **Int-19e**.

Compuesto **58**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,44 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 6,76-6,85 (m, 2 H), 4,65 (d,  $J = 3,60$  Hz, 2 H), 4,52 (d,  $J = 13,60$  Hz, 1 H), 4,28 (dd,  $J = 3,60, 13,60$  Hz, 1 H), 3,82 (d,  $J = 1,60$  Hz, 1 H), 3,52-3,59 (m, 1 H), 3,41 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 1,98-2,06 (m, 1 H), 1,73-1,80 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

Compuesto **59**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,44 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,75-6,87 (m, 2 H), 4,65 (s a, 2 H), 4,52 (d,  $J = 13,60$  Hz, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,82 (s a, 1 H), 3,56 (t,  $J = 7,20$  Hz, 1 H), 3,42 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 2,02 (m, 1 H), 1,76 (d,  $J = 15,20$  Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

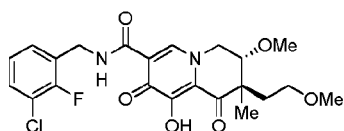
Siguiendo esencialmente el mismo método descrito en la Etapa K del Ejemplo 10, el compuesto **60** se preparó partiendo del enantiómero A del compuesto **Int-19f**. De manera similar, el compuesto **61** se preparó a partir del enantiómero B del compuesto **Int-19e**.

Compuesto **60**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,43 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,74-6,89 (m, 2 H), 4,65 (t,  $J = 5,60$  Hz, 2 H), 4,28-4,39 (m, 2 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,20 (dd,  $J = 5,60, 7,60$  Hz, 1 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

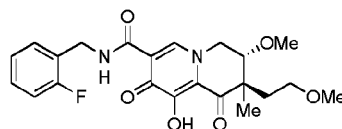
Compuesto **61**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,45 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 6,72-6,89 (m, 2 H), 4,64 (t,  $J = 5,60$  Hz, 2 H), 4,28-4,40 (m, 2 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,58 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,08-2,26 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

#### Ejemplo 33

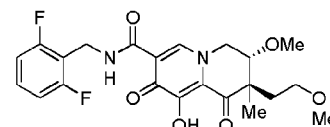
##### Preparación del Compuesto 62-73



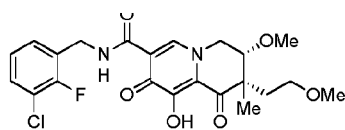
**62** (Enantiómero A)  
**63** (Enantiómero B)



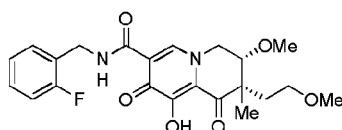
**66** (Enantiómero A)  
**67** (Enantiómero B)



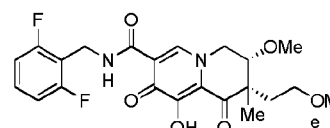
**70** (Enantiómero A)  
**71** (Enantiómero B)



**64** (Enantiómero A)  
**65** (Enantiómero B)



**68** (Enantiómero A)  
**69** (Enantiómero B)



**72** (Enantiómero A)  
**73** (Enantiómero B)

Los compuestos **62-71** se prepararon esencialmente por el mismo método descrito en el Ejemplo 32, sustituyendo solamente (2,4-difluorofenil)metanamina en la Etapa E con las bencilaminas apropiadas.

Compuesto **62**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s a, 1 H), 8,38 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,83 Hz, 1 H), 4,72 (s a, 2 H), 4,52 (d,  $J$  = 12,72 Hz, 1 H), 4,26 (dd,  $J$  = 4,01, 13,99 Hz, 1 H), 3,82 (s a, 1 H), 3,55 (dd,  $J$  = 2,93, 9,00 Hz, 1 H), 3,42 (s, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 1,99-2,05 (m, 1 H), 1,75-1,79 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 467.

5  
Compuesto **63**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s a, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,83 Hz, 1 H), 4,68-4,75 (m, 2 H), 4,52 (d,  $J$  = 13,11 Hz, 1 H), 4,26 (dd,  $J$  = 4,11, 13,89 Hz, 1 H), 3,82 (d,  $J$  = 1,76 Hz, 1 H), 3,53-3,59 (m, 1 H), 3,38-3,47 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 2,00-2,06 (m, 1 H), 1,78 (s a, 1 H), 1,38 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 467.

10  
Compuesto **64**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,44 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,28 (s a, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,73 Hz, 1 H), 4,71 (s a, 2 H), 4,33 (s a, 2 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 467.

15  
Compuesto **65**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,44 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,28 (s a, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,63 Hz, 1 H), 4,71 (s a, 2 H), 4,32 (s a, 2 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,53-3,62 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,14 (t,  $J$  = 4,99 Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 467.

20  
Compuesto **66**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,98-7,12 (m, 2 H), 4,70 (d,  $J$  = 4,50 Hz, 2 H), 4,51 (d,  $J$  = 13,89 Hz, 1 H), 4,26 (dd,  $J$  = 3,72, 13,89 Hz, 1 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,38-3,60 (m, 5 H), 3,22 (s, 3 H), 2,00-2,05 (m, 1 H), 1,74-1,78 (m, 1 H), 1,37 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

25  
Compuesto **67**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,38 (t,  $J$  = 6,85 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,95-7,14 (m, 2 H), 4,70 (d,  $J$  = 3,91 Hz, 2 H), 4,50 (d,  $J$  = 13,69 Hz, 1 H), 4,26 (dd,  $J$  = 3,72, 13,89 Hz, 1 H), 3,81 (s a, 1H), 3,52-3,58 (m, 1 H), 3,41 (s, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 1,99-2,05 (m, 1 H), 1,73-1,79 (m, 1 H), 1,37 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

30  
Compuesto **68**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,39 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,38 (t,  $J$  = 7,14 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,98-7,12 (m, 2 H), 4,70 (s a, 2 H), 4,25-4,39 (m, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 2,19 (dd,  $J$  = 5,58, 7,73 Hz, 1 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

35  
Compuesto **69**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s a, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 7,37 (t,  $J$  = 6,75 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 1 H), 6,97-7,14 (m, 2 H), 4,70 (s a, 2 H), 4,24-4,41 (m, 2 H), 3,88 (s a, 1 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,08-2,25 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 433.

40  
Compuesto **70**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s a, 1 H), 8,37 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t,  $J$  = 7,63 Hz, 2 H), 4,65-4,81 (m, 2 H), 4,49 (d,  $J$  = 13,50 Hz, 1 H), 4,23 (dd,  $J$  = 3,91, 13,89 Hz, 1 H), 3,81 (s a, 1 H), 3,51-3,59 (m, 1 H), 3,36-3,47 (m, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 1,97-2,06 (m, 1 H), 1,73-1,78 (m, 1 H), 1,36 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

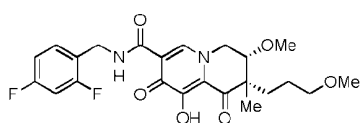
45  
Compuesto **71**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s a, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t,  $J$  = 7,53 Hz, 2 H), 4,64-4,79 (m, 2 H), 4,47 (d,  $J$  = 13,50 Hz, 1 H), 4,22 (dd,  $J$  = 3,72, 13,69 Hz, 1 H), 3,79 (s a, 1 H), 3,49-3,56 (m, 1 H), 3,39 (s, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 1,75 (d,  $J$  = 4,30 Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

50  
Compuesto **72**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,33 (s a, 1 H), 8,36-8,44 (m, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,88 (t,  $J$  = 7,53 Hz, 2 H), 4,73 (dc,  $J$  = 5,38, 14,51 Hz, 2 H), 4,26-4,36 (m, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 3,51-3,62 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

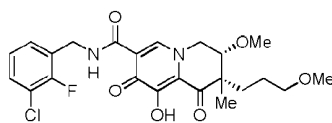
55  
Compuesto **73**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t,  $J$  = 7,63 Hz, 2 H), 4,66-4,80 (m, 2 H), 4,31 (s a, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 3,51-3,63 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 451.

### 55 **Ejemplo 34**

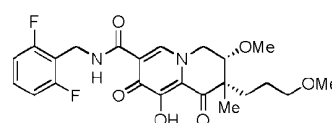
#### Preparación del Compuesto **74-93**



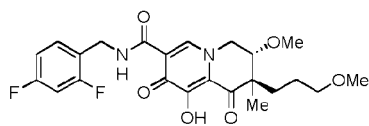
**74 (Enantiómero A)**  
**75 (Enantiómero B)**



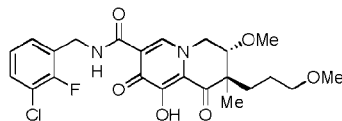
**78 (Enantiómero A)**  
**79 (Enantiómero B)**



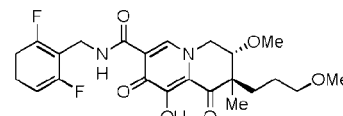
**82 (Enantiómero A)**  
**83 (Enantiómero B)**



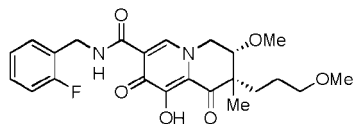
**76 (Enantiómero A)**  
**77 (Enantiómero B)**



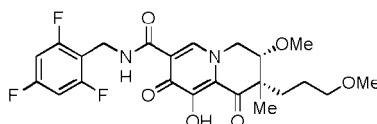
**80 (Enantiómero A)**  
**81 (Enantiómero B)**



**84 (Enantiómero A)**  
**85 (Enantiómero B)**

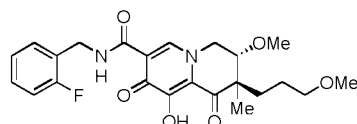


**86 (Enantiómero A)**  
**87 (Enantiómero B)**

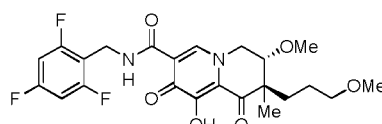


**90 (Enantiómero A)**  
**91 (Enantiómero B)**

5



**88 (Enantiómero A)**  
**89 (Enantiómero B)**



**92 (Enantiómero A)**  
**93 (Enantiómero B)**

10

Los compuestos **74-93** se prepararon esencialmente por el mismo método descrito en el Ejemplo 32, reemplazando solamente el compuesto **Int-16j** en la Etapa **A** por el compuesto **Int-20a**, y sustituyendo la bencilamina apropiada en la Etapa **E**.

15

Compuesto **74**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,29-7,38 (m, 1 H), 6,72-6,85 (m, 2 H), 4,55-4,71 (m, 2 H), 4,23-4,41 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,26-3,48 (m, 8 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,59-1,68 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.

20

Compuesto **75**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 6,75-6,86 (m, 2 H), 4,56-4,70 (m, 2 H), 4,26-4,46 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,33-3,47 (m, 8 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 1 H), 1,48-1,58 (m, 1 H), 1,29 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.

25

Compuesto **76**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s a, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,29-7,39 (m, 1 H), 6,73-6,84 (m, 2 H), 4,56-4,69 (m, 2 H), 4,24-4,44 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,32-3,43 (m, 4 H), 3,18-3,30 (m, 4 H), 1,69-1,80 (m, 1 H), 1,53-1,66 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.

30

Compuesto **77**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,31-7,40 (m, 1 H), 6,74-6,86 (m, 2 H), 4,56-4,71 (m, 2 H), 4,25-4,47 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,35-3,44 (m, 4 H), 3,21-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,83 (m, 1 H), 1,54-1,69 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.

35

Compuesto **78**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (s a, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 4,64-4,78 (m, 2 H), 4,26-4,45 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,32-3,47 (m, 8 H), 1,87-1,94 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,47-1,58 (m, 1 H), 1,29 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.

40

Compuesto **79**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (s a, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 4,64-4,77 (m, 2 H), 4,26-4,45 (m, 2 H), 3,65 (s, 1 H), 3,30-3,49 (m, 8 H), 1,84-1,96 (m, 2 H), 1,60-1,71 (m, 1 H), 1,48-1,59 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.

45

Compuesto **80**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,29-4,44 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,35-3,43 (m, 4 H), 3,22-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 1,54-1,67 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.

Compuesto **81**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (s a, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,23-7,31 (m, 2 H), 7,02 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,29-4,45 (m, 2 H), 3,66 (s, 1 H), 3,34-3,45 (m, 4 H), 3,21-3,31 (m, 4 H), 1,72-1,82 (m, 1 H), 1,54-1,68 (m, 3 H), 1,35 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 481.

Compuesto **82**:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 4,64-4,77 (m, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,28-3,46 (m, 8 H), 1,81-1,93 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,46-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 465.

Compuesto **83**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,86 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 4,63-4,77 (m, 2 H), 4,34-4,41 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,31-3,44 (m, 8 H), 1,84-1,92 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

5 Compuesto **84**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (s a, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 6,87 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 4,65-4,79 (m, 2 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 4,25-4,33 (m, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,33-3,43 (m, 4 H), 3,19-3,30 (m, 4 H), 1,71-1,81 (m, 1 H), 1,53-1,67 (m, 3 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

10 Compuesto **85**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 6,87 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 4,65-4,79 (m, 2 H), 4,36-4,43 (m, 1 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,34-3,43 (m, 4 H), 3,20-3,30 (m, 4 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,54-1,66 (m, 3 H), 1,34 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 465.

15 Compuesto **86**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 6,99-7,12 (m, 2 H), 4,64-4,76 (m, 2 H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,30-3,47 (m, 8 H), 1,87-1,93 (m, 2 H), 1,60-1,68 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 447.

20 Compuesto **87**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,00-7,11 (m, 2 H), 4,64-4,76 (m, 2 H), 4,36-4,44 (m, 1 H), 4,24-4,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,32-3,47 (m, 8 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 447.

25 Compuesto **88**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,98-7,10 (m, 2 H), 4,63-4,74 (m, 2 H), 4,26-4,42 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,33-3,43 (m, 4 H), 3,19-3,30 (m, 4 H), 1,72-1,79 (m, 1 H), 1,54-1,66 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 447.

Compuesto **89**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,36 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 6,98-7,09 (m, 2 H), 4,63-4,74 (m, 2 H), 4,26-4,40 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,32-3,42 (m, 4 H), 3,20-3,29 (m, 4 H), 1,72-1,78 (m, 1 H), 1,54-1,64 (m, 3 H), 1,33 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 447.

30 Compuesto **90**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s a, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 6,63 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 4,56-4,72 (m, 2 H), 4,23-4,39 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,27-3,46 (m, 8 H), 1,83-1,93 (m, 2 H), 1,57-1,67 (m, 1 H), 1,44-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 483.

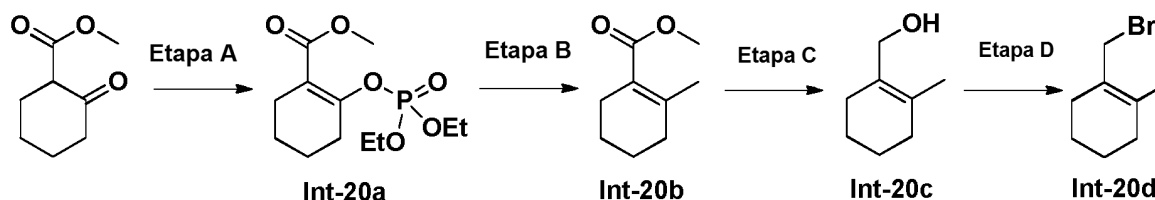
35 Compuesto **91**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s a, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 6,63 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 4,57-4,72 (m, 2 H), 4,24-4,38 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,25-3,47 (m, 8 H), 1,84-1,93 (m, 2 H), 1,58-1,67 (m, 1 H), 1,45-1,55 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 483.

40 Compuesto **92**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s a, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,59 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 4,54-4,67 (m, 2 H), 4,30-4,36 (m, 1 H), 4,18-4,25 (m, 1 H), 3,59 (s, 1 H), 3,28-3,36 (m, 4 H), 3,15-3,23 (m, 4 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 3 H), 1,28 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 483.

45 Compuesto **93**:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,20 (s a, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 6,64 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 4,59-4,73 (m, 2 H), 4,23-4,46 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,33-3,41 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 4 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 3 H), 1,32 (s, 3 H). MS (M+H)<sup>+</sup>: 483.

### **Ejemplo 35 (ilustrativo)**

Preparación del Compuesto **Int-20d**



Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-20a**

55 A una mezcla de hidruro sódico (60 % en peso en aceite mineral) (2,56 g, 64,00 mmol) en 90 ml de THF a 0 °C se le añadió gota a gota 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (5,00 g, 32,00 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió fosforocianidato de dietilo (4,91 ml, 32,3 mmol) a la mezcla anterior. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h más. Se interrumpió lentamente con 200 ml de una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El producto acuoso se extrajo con 2x150 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto de derivado



de éster fosfono virtualmente puro **Int-20a** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,17-4,23 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 2,45-2,48 (m, 2 H); 2,35-2,37 (m, 2 H); 1,70-1,74 (m, 2 H); 1,62-1,64 (m, 2 H); 1,35-1,37 (m, 6 H).

#### 5 Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-20b**

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió gota a gota metil litio (40,6 ml, 65,0 mmol) a una suspensión de yoduro de cobre (I) (4,95 g, 26,0 mmol) en 180 ml de éter a 0 °C. La solución resultante se enfrió inmediatamente a -40 °C, y se añadió una solución del compuesto **Int-20a** (7,6 g, 26,0 mmol) en 10 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió lentamente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (20 ml) para interrumpir la reacción. La filtración seguida de la concentración del filtrado dio un residuo que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-20b** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,73 (s, 3 H); 2,25-2,28 (m, 2 H); 2,11-2,14 (m, 2 H); 2,00 (s, 3 H); 1,61-1,62 (m, 4 H).

15

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-20c**

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano (20,75 ml, 20,75 mmol) a una solución del compuesto **Int-20b** (1,6 g, 10,38 mmol) en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriado a -78 °C. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 h. Se añadieron 10 ml de MeOH y seguido de 10 ml de una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla anterior se le añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se filtró a través de celite y la torta se lavó con 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto virtualmente puro **Int-20c** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,13 (s, 2 H); 2,11-2,13 (m, 2 H); 1,98-2,00 (m, 2 H); 1,72 (s, 3 H); 1,62-1,67 (m, 4 H).

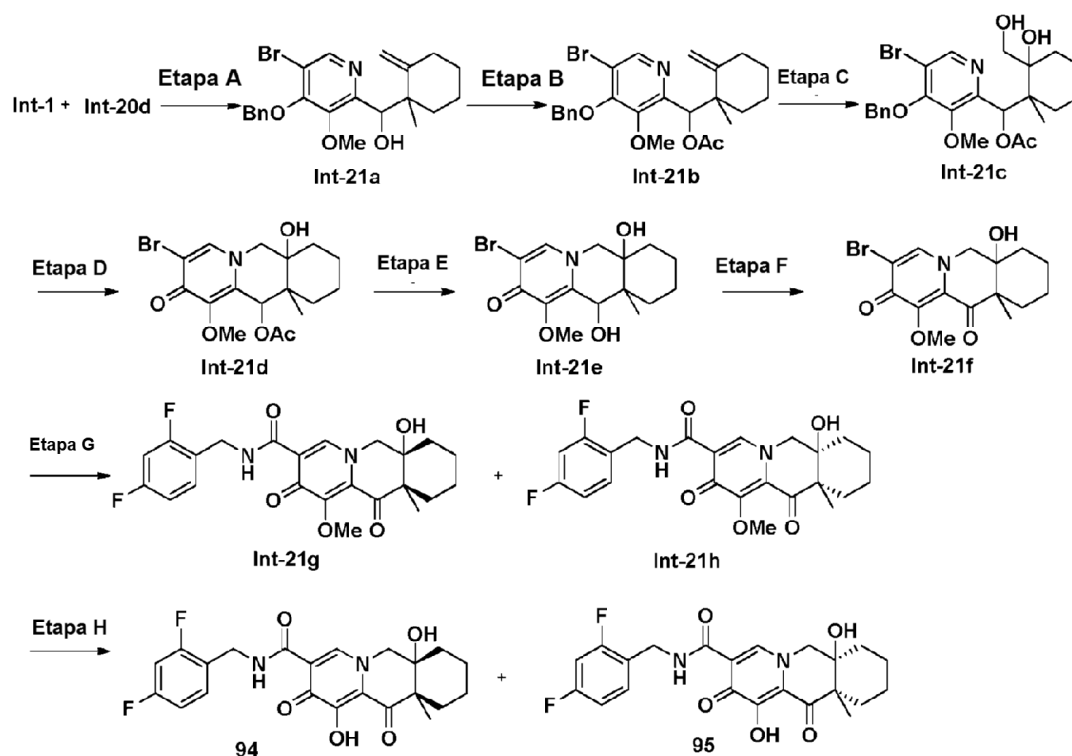
25

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-20d**

A una solución del compuesto **Int-20c** en 50 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  se le añadió tribromofosfina (0,452 ml, 4,75 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se interrumpió con 100 ml de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a 0 °C. El producto acuoso se extrajo con 2x100 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **Int-20d** en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,05 (s, 2 H); 2,14-2,15 (m, 2 H); 2,01-2,03 (m, 2 H); 1,74 (s, 3 H); 1,60-1,67 (m, 4 H).

#### 35 Ejemplo 36

Preparación del Compuesto 94 y 95



Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-21a**

5 A la mezcla de yoduro de sodio (1,331 g, 8,88 mmol) y el compuesto **Int-20d** (1,550 g, 8,19 mmol) en 15 ml de DMF se le añadió polvo de indio (3,92 g, 34,1 mmol). Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después, el compuesto **Int-1** (2,2 g, 6,83 mmol) se añadió a la mezcla anterior. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a 50 °C durante 30 min. Se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente orgánico se eliminó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-21a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $C_{22}H_{26}BrNO_3$ : 431,11; Observado: 432,00 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-21b**

15 A una solución del compuesto **Int-21a** (2,10 g, 4,86 mmol) en anhídrido acético (10 ml, 106 mmol) se le añadieron trietilamina (2,45 g, 24,29 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 2,429 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexanos para dar el compuesto **Int-21b** en forma de una espuma incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{24}H_{28}BrNO_4$ : 473,12; Observado: 474,03 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-21c**

25 A la solución del compuesto **Int-21b** (2,10 g, 4,43 mmol) en 35 ml de THF/9 ml de H<sub>2</sub>O se le añadieron tetraóxido de osmio en t-BuOH (4,50 ml, 0,443 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,56 g, 13,28 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con 100 ml de EtOAc y después se añadieron 3 g de sólido de metatiosulfito de sodio. Después, la mezcla se agitó durante 30 min. Se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 %/hexanos para dar el compuesto **Int-21c** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{24}H_{30}BrNO_6$ : 507,13; Observado: 508,02 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-21d**

35 A una solución agitada del compuesto **Int-21c** (1,9 g, 3,74 mmol) en 12 ml de piridina se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,07 g, 5,61 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 h. Después, a la reacción se le añadieron 5 ml de MeOH y se concentró para eliminar la mayor parte de piridina. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/DCM para proporcionar el compuesto **Int-21d** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{17}H_{22}BrNO_5$ : 399,07; Observado: 400,03 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-21e**

45 A una solución del compuesto **Int-21d** (0,22 g, 0,550 mmol) en 6 ml de MeOH se le añadió carbonato potásico (380 mg, 2,75 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 30 min. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. Al residuo resultante se le añadieron 10 ml de MeOH al 10 %/diclorometano. La mezcla resultante se filtró. Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-21e** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{15}H_{20}BrNO_4$ : 357,06; Observado: 357,98 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-21f**

50 A una solución agitada del compuesto **Int-21e** (0,70 g, 1,95 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadió peryodinato de Dess-Martin (1,32 g, 3,13 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 1 ml de H<sub>2</sub>O y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO. La mezcla se purificó usando una columna C18 de fase inversa (150 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar el compuesto **Int-21f** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{15}H_{18}BrNO_4$ : 355,04; Observado: 356,02 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-21g** y **Int-21h**

60 A una mezcla del compuesto **Int-21f** (0,50 g, 1,404 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,54 g, 4,21 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (0,30 g, 2,105 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilo fosfina) (0,15 mg, 0,281 mmol) en 12 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (63,0 mg, 0,281 mmol). Después, la mezcla anterior se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min con un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C en un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando una columna C18 de fase inversa (150 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O-ACN al 100 %/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar el producto deseado en forma de su mezcla racémica. Después, los enantiómeros se separaron por columna AD quiral

(30x250 mm) eluyendo con MeOH al 50 %/CO<sub>2</sub> a 70 ml/min para proporcionar el compuesto **Int-21g** y el compuesto **Int-21h** en forma de sólidos de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,17; Observado: 446,99 (M+1)<sup>+</sup>.

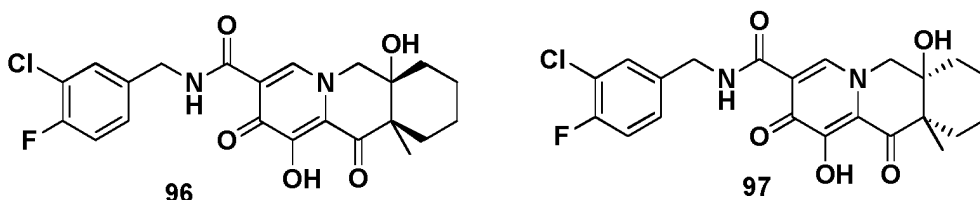
#### 5 Etapa H- Síntesis del Compuesto **94** y **95**

A una solución agitada del compuesto **Int-21g** (0,13 g, 0,291 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió cloruro de litio (0,25 g, 5,82 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y se añadieron 0,2 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se purificó directamente por columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5%/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %. La fracción se recogió y se secó por el liofilizador para proporcionar el compuesto **94** (0,11 g, 0,250 mmol) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,33-7,37 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,63 (d, 2 H); 4,21-4,33 (2 H); 1,52-2,01 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 432,15; Observado: 433,06 (M+1)<sup>+</sup>.

15 El compuesto **95** se preparó usando el método descrito en la Etapa H del Ejemplo 36, y reemplazando el compuesto **Int-21g** por el compuesto **Int-21h**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,47 (s, 1 H); 8,43 (s, 1 H); 7,35-7,38 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,65 (d, 2 H); 4,21-4,33 (2 H); 1,52-2,03 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 432,15; Observado: 433,06 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 37

Preparación del Compuesto **96**, y **97**

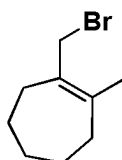


25 El compuesto **96** se preparó usando el método descrito en la Etapa G a la Etapa H del Ejemplo 36, y reemplazando el compuesto (2,4-difluorofenil)metanamina por (3-cloro-4-fluorofenil)metanamina en la Etapa G. La mezcla estereoisomérica se separó por columna OD quiral en lugar de columna AD quiral en la Etapa G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,52 (s, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1 H); 4,55-4,62 (m, 2 H); 4,18-4,32 (2 H); 2,02-2,03 (m, 2 H); 1,51-1,84 (6 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>CFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 448,87; Observado: 449,05 (M+1)<sup>+</sup>.

30 El compuesto **97** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método descrito para el compuesto **96**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,52 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1 H); 4,54-4,60 (m, 2 H); 4,18-4,32 (2 H); 2,02-2,03 (m, 2 H); 1,51-1,84 (6 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 448,87; Observado: 449,05 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38

40 Preparación del Compuesto **Int-22**

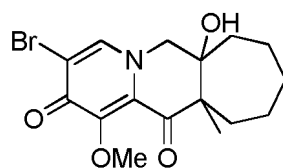


**Int-22**

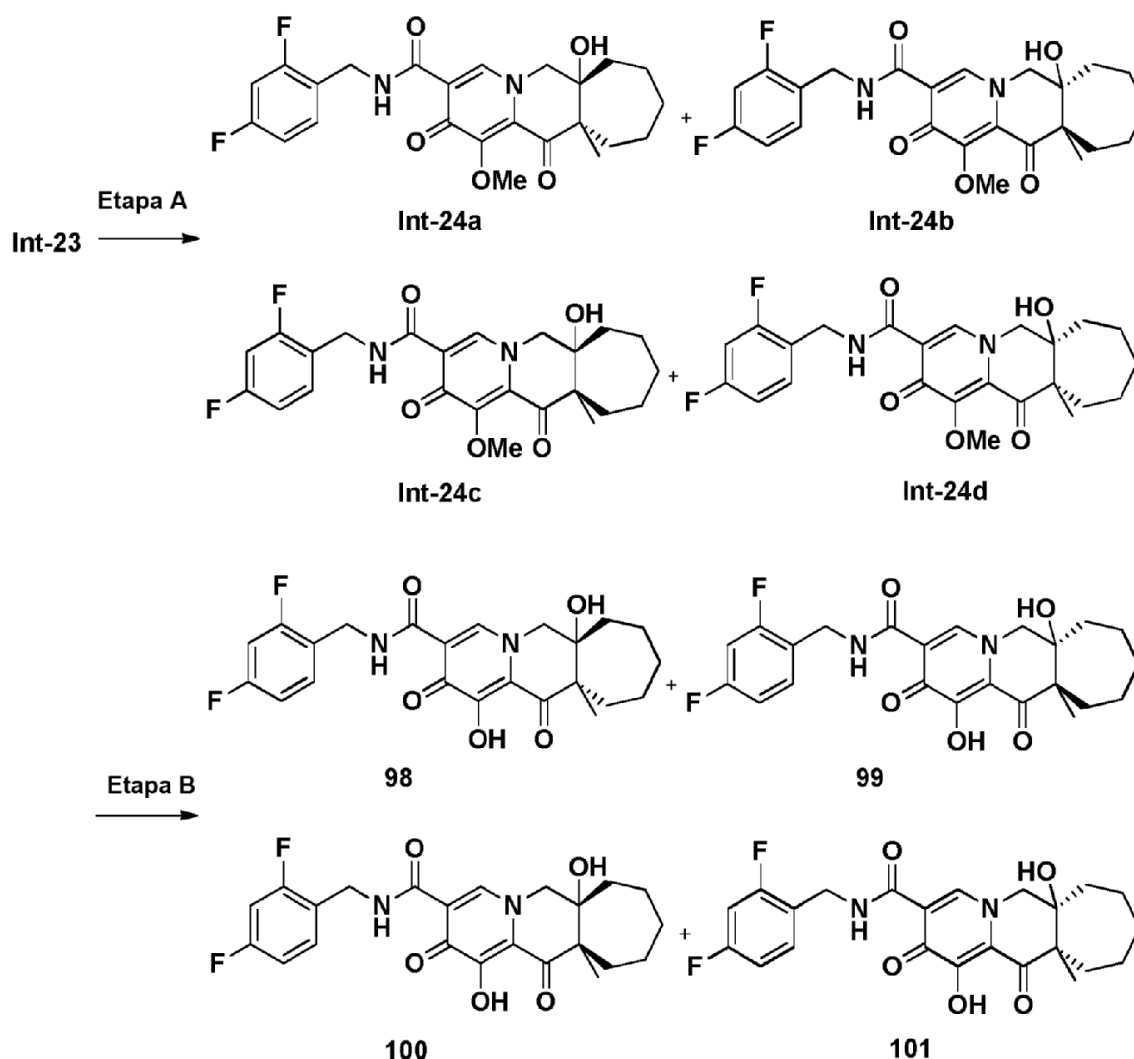
45 El compuesto **Int-22** se preparó usando el método descrito en la Etapa A a la Etapa D del Ejemplo 35, y reemplazando 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo por 2-oxocicloheptanocarboxilato de metilo en la Etapa A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,10 (s, 2 H); 2,28-2,29 (m, 2 H); 2,19-2,21 (m, 2 H); 1,82 (s, 3 H); 1,72-1,77 (m, 2 H); 1,54-1,58 (m, 2 H); 1,46-1,50 (m, 2 H).

#### Ejemplo 39

50 Preparación del Compuesto **Int-23**

**Int-23**

El compuesto **Int-23** se preparó usando el método descrito en la Etapa **A** a la Etapa **F** del Ejemplo **36**, y reemplazando el compuesto **Int-20d** por el compuesto **Int-22** en la Etapa **A**. LCMS anál. calc. para  $C_{16}H_{21}BrNO_4$ : 369,06; Observado: 370,95 (M+1)\*.

**Ejemplo 40**Preparación del Compuesto **98-101****Etapa A- Síntesis del Compuesto Int-24a, Int-24b, Int-24c e Int-24d**

15 A una mezcla del compuesto **Int-23** (0,12 g, 0,32 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,13 g, 0,97 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (0,07 g, 0,48 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (0,03 mg, 0,05 mmol) en 3 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (11,0 mg, 0,049 mmol). Después, la mezcla resultante se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min en un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C en un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar la mezcla estereoisomérica (104 mg, 0,226 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. Después, la mezcla

20

estereoisomérica se separó por columna IC quiral (30x250 mm) eluyendo con MeOH al 30 %/CO<sub>2</sub> a 70 ml/min para proporcionar el compuesto **Int-24a**, compuesto **Int-24b**, compuesto **Int-24c**, compuesto **Int-24d** individualmente en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 460,18; Observado: 461,15 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 5 Etapa B- Síntesis del Compuesto 98-101

A una solución agitada del compuesto **Int-24a** (15,0 mg, 0,032 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió cloruro de litio (0,27 g, 6,52 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y se añadieron 0,2 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se purificó directamente por una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %. La fracción se recogió y se secó por el liofilizador para proporcionar el compuesto **98** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,49 (s, 1 H); 8,69 (s, 1 H); 7,35-7,38 (m, 1 H); 6,83-6,87 (m, 2 H); 4,54-4,59 (m, 2 H); 3,86 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 3,77 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 2,34-2,37 (m, 2 H); 2,13-2,19 (m, 2 H); 1,53-1,90 (6 H); 1,46 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,44; Observado: 446,99 (M+1)<sup>+</sup>.

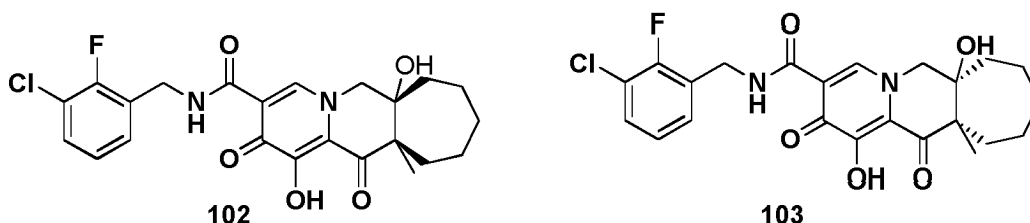
El compuesto **99** se preparó usando el método descrito en la Etapa **B** del Ejemplo **40**, y reemplazando el compuesto **Int-24a** por el compuesto **Int-24b**. LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,44; Observado: 446,99 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,39 (s, 1 H); 8,79 (s, 1 H); 7,39-7,42 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,54-4,62 (m, 2 H); 3,88 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 3,87 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 2,34-2,39 (m, 2 H); 2,15-2,19 (m, 2 H); 1,53-1,90 (6 H); 1,45 (s, 3 H).

El compuesto **100** se preparó usando el método descrito en la Etapa **B** del Ejemplo **40**, y reemplazando el compuesto **Int-24a** por el compuesto **Int-24c**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,51 (s, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 7,33-7,37 (m, 1 H); 6,81-6,84 (m, 2 H); 4,63-4,65 (m, 2 H); 4,48 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 4,16 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 2,24-2,27 (m, 1 H); 2,03-2,11 (m, 2 H); 1,49-1,82 (7 H); 1,44 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,44; Observado: 446,99 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **101** se preparó usando el método descrito en la Etapa **B** del Ejemplo **40**, y reemplazando el compuesto **Int-24a** por el compuesto **Int-24d**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,45 (s, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 7,30-7,33 (m, 1 H); 6,82-6,84 (m, 2 H); 4,61-4,63 (m, 2 H); 4,48 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 4,16 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 2,24-2,27 (m, 1 H); 2,03-2,11 (m, 2 H); 1,49-1,82 (7 H); 1,44 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,44; Observado: 446,99 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

#### 35 Preparación del Compuesto 102, 103

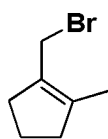


El compuesto **102** se preparó usando el método descrito en la Etapa **A** a la Etapa **B** del Ejemplo **40**, y reemplazando el compuesto (2,4-difluorofenil)metanamina por el compuesto (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina en la Etapa **A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,55 (s, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,05 (m, 1H); 4,65 (m, 2 H); 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 3,05 (m, 1 H); 1,28-2,18 (9 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 462,14; Observado: 462,79 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **103** se preparó usando el método descrito en la Etapa **A** a la Etapa **B** del Ejemplo **40**, y reemplazando (2,4-difluorofenil)metanamina por (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina en la Etapa **A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,45 (s, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 7,34 (m, 1 H); 7,12 (m, 1H); 4,68 (m, 2 H); 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 4,18 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 1,59-2,20 (10 H); 1,40 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 462,14; Observado: 462,79 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 42 (ilustrativo)

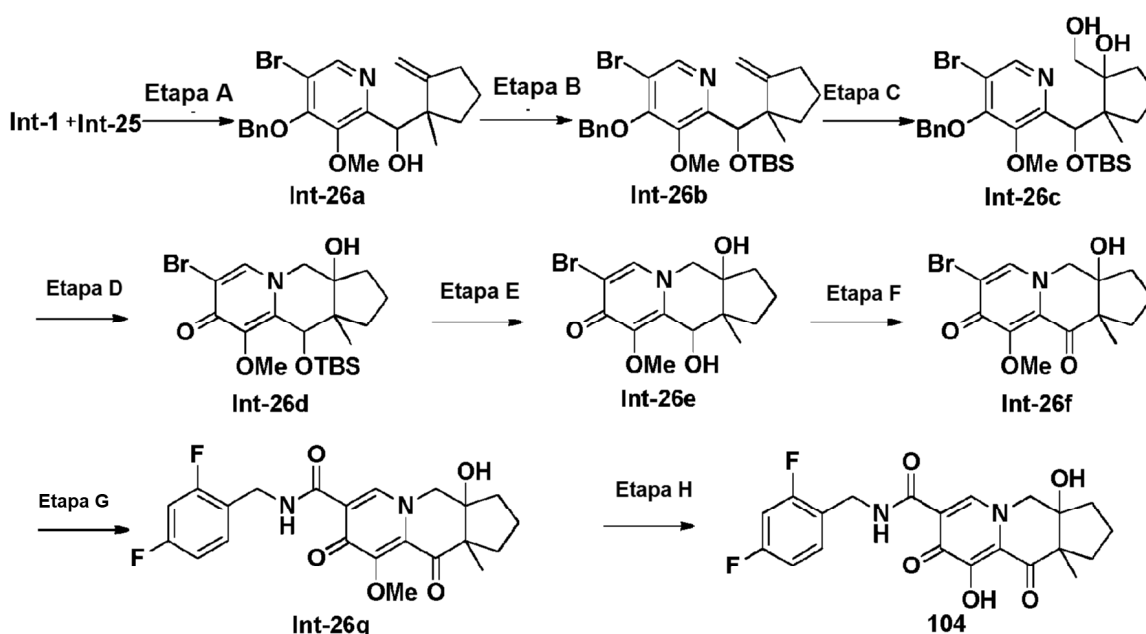
Preparación del Compuesto **Int-25**

**Int-25**

El compuesto **Int-25** se preparó usando el método descrito en la Etapa **A** a la Etapa **D** del Ejemplo **35**, y reemplazando 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo por 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo en la Etapa **A**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,12 (s, 2 H); 2,48-2,51 (m, 2 H); 2,35-2,38 (m, 2 H); 1,83-1,88 (m, 2 H); 1,73 (s, 3 H).

**Ejemplo 43**Preparación del Compuesto **104**

10

**Etapa A- Síntesis del Compuesto Int-26a**

15 A la mezcla de yoduro sódico (0,907 g, 6,05 mmol) y el compuesto **Int-25** (1,06 g, 6,05 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió indio (2,67 g, 23,28 mmol). Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después, el compuesto Int-1 (1,5 g, 4,66 mmol) se añadió a la mezcla anterior. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a 50 °C durante 30 min. Se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente orgánico se eliminó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-26a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>: 417,09; Observado: 417,93 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa B- Síntesis del Compuesto Int-26b**

25 A la solución del compuesto **Int-26a** (1,30 g, 3,11 mmol) en 6 ml de DMF se le añadieron *tert*-butilclorodimetilsilano (0,94 g, 6,22 mmol) e imidazol (0,64 g, 9,32 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante una noche. Se añadieron 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-26b** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>BrNO<sub>3</sub>Si: 531,18; Observado: 532,03 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa C- Síntesis del Compuesto Int-26c**

35 A una solución del compuesto **Int-26b** (1,40 g, 2,63 mmol) en 21 ml de THF y 5 ml de agua se le añadieron tetraóxido de osmio (1,67 ml, 0,263 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (0,92 g, 7,89 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 20 ml de EtOAc. A la fase orgánica se le

añadieron 2 g de metatiosulfito sódico sólido y se agitó durante 30 min. Se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-26c** en forma de un aceite de color verde claro. LCMS anál. calc. para  $C_{27}H_{40}BrNO_5$ : 565,19; Observado: 566,04 (M+1)<sup>+</sup>.

5

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-26d**

A una solución agitada del compuesto **Int-26c** (0,50 g, 0,88 mmol) en 4 ml de piridina se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,22 g, 1,15 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 h. Después, a la reacción se le añadieron 5 ml de MeOH y se concentró para eliminar la mayor parte de piridina. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-26d** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{20}H_{32}BrNO_4$ : 457,13; Observado: 457,98 (M+1)<sup>+</sup>.

10

#### 15 Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-26e**

A una solución del compuesto **Int-26d** (0,12 g, 0,26 mmol) en 2 ml de THF a temperatura ambiente se le añadió una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,52 ml, 0,524 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se purificó directamente usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-26e** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{18}BrNO_4$ : 343,03; Observado: 344,01 (M+1)<sup>+</sup>.

20

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-26f**

A una solución agitada del compuesto **Int-26e** (86 mg, 0,25 mmol) en 3 ml de diclorometano se le añadió peryodinato de Dess-Martin (0,15 g, 0,38 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 1 ml de H<sub>2</sub>O y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO. La mezcla se purificó usando columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar el compuesto **Int-26f** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{14}H_{16}BrNO_4$ : 341,03; Observado: 341,97 (M+1)<sup>+</sup>.

25

30

#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-26g**

Una mezcla del compuesto **Int-26f** (12 mg, 0,035 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (14 mg, 0,105 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (7,5 mg, 0,053 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (4,7 mg, 0,008 mmol) en 2 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (2,0 mg, 0,008 mmol). Después, la mezcla anterior se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min con un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C con un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando una columna C18 de fase inversa (25 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar una mezcla de estereoisómeros del compuesto **Int-26g** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS anál. calc. para  $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$ : 432,15; Observado: 433,10 (M+1)<sup>+</sup>.

35

40

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **104**

A una solución agitada del compuesto **Int-26g** (8,0 mg, 0,019 mmol) en 1 ml de DMF se le añadió cloruro de litio (16 mg, 0,37 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y se añadieron 0,2 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se purificó directamente mediante una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %. La fracción se recogió y se secó por un liofilizador para proporcionar el compuesto **104** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10,52 (m, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,39-7,44 (m, 1 H); 6,91-6,98 (m, 2 H); 4,59-4,77 (m, 2 H); 4,36 (d, J = 10,8, 1 H); 4,20 (d, J = 10,8, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 2,26-2,31 (m, 1 H); 1,83-2,04 (m, 4 H); 1,64-1,69 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5$ : 418,13; Observado: 418,98 (M+1)<sup>+</sup>.

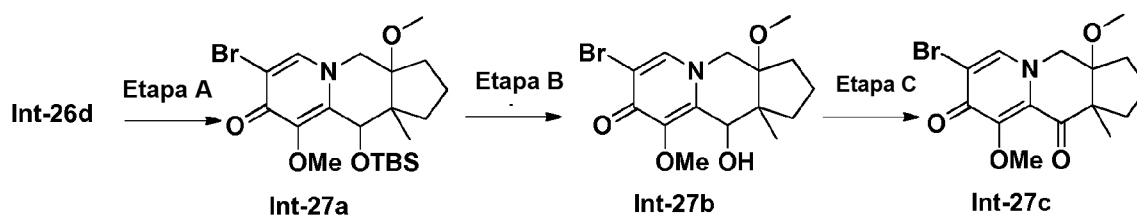
45

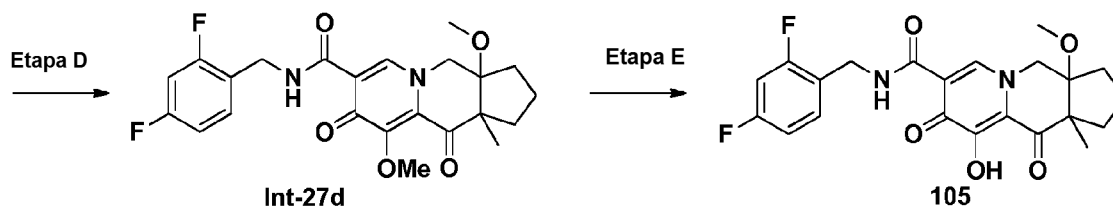
50

#### **Ejemplo 44**

55

#### Preparación del Compuesto **105**





#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-27a**

- 5 A una solución del compuesto **Int-26d** (145 mg, 0,316 mmol) en 2 ml de THF a temperatura ambiente se le añadió yodometano (135 mg, 0,949 mmol) y seguido de la adición de hidruro sodico (22,77 mg, 0,949 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. Después, la reacción se interrumpió con 1 ml de H<sub>2</sub>O. Después, la reacción se purificó directamente usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-27a** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS
- 10 anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>4</sub>Si: 471,14; Observado: 472,28 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-27b**

- 15 A una solución del compuesto **Int-27a** (90 mg, 0,19 mmol) en 2 ml de THF a temperatura ambiente se le añadió una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,40 ml, 0,40 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se purificó directamente usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto **Int-27b** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>: 357,06; Observado: 358,01 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 20 Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-27c**

- A una solución agitada del compuesto **Int-27b** (60 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de diclorometano se le añadió peryodinato de Dess-Martin (71 mg, 0,17 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 1 ml de H<sub>2</sub>O y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO. La mezcla se purificó usando una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar el compuesto **Int-27c** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>: 355,04; Observado: 356,04 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 30 Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-27d**

- A una mezcla del compuesto **Int-27c** (20 mg, 0,056 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (21 mg, 0,168 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (12 mg, 0,084 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (7,6 mg, 0,014 mmol) en 2 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (3,0 mg, 0,014 mmol). Después, la mezcla anterior se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min con un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C en un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando una columna C18 de fase inversa (25 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar una mezcla estereoisomérica del compuesto **Int-27d** en forma de un sólido de color amarillo. LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,17; Observado: 447,18 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 40 Etapa E- Síntesis del Compuesto **105**

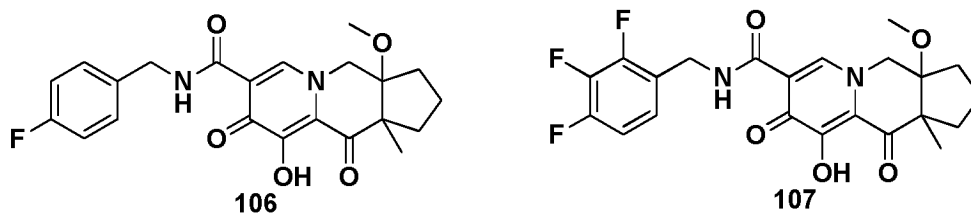
- A una solución agitada del compuesto **Int-27d** (12,0 mg, 0,027 mmol) en 1 ml de DMF se le añadió cloruro de litio (23 mg, 0,54 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 100 °C durante 30 min. Se enfrió y se añadieron 0,2 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se purificó directamente mediante una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %. La fracción se recogió y se secó por el liofilizador para proporcionar el compuesto **105** en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,54 (s, 1 H); 7,43-7,45 (m, 1 H); 6,90-6,97 (m, 2 H); 4,61-4,64 (2 H); 4,34-4,36 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,32 (m, 1 H); 2,13-2,19 (m, 1 H); 1,97-2,00 (m, 1 H); 1,84-1,91 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 432,15; Observado: 433,17 (M+1)<sup>+</sup>.

50

#### **Ejemplo 45**

Preparación del Compuesto **106** y **107**



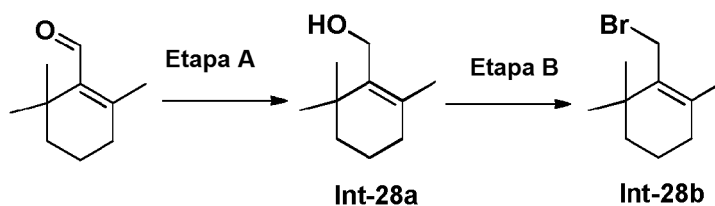


El compuesto **106** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **44** para el compuesto **105**, y reemplazando (2,4-difluorofenil)metanamina por (4-fluorofenil)metanamina en la Etapa **D**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,56 (s, 1 H); 7,36-7,39 (m, 2 H); 7,05-7,08 (m, 2 H); 4,60-4,65 (2 H); 4,31-4,37 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,32 (m, 1 H); 2,14-2,20 (m, 1 H); 1,97-2,01 (m, 1 H); 1,84-1,91 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 414,16; Observado: 415,16 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **107** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **44** para el compuesto **105**, y reemplazando (2,4-difluorofenil)metanamina por (2,3,4-trifluorofenil)metanamina en la Etapa **D**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,53 (s, 1 H); 7,04-7,21 (m, 2 H); 4,60-4,67 (2 H); 4,33-4,36 (2 H); 3,31 (s, 3 H); 2,26-2,31 (m, 1 H); 2,14-2,20 (m, 1 H); 1,97-2,01 (m, 1 H); 1,84-1,90 (m, 2 H); 1,73-1,79 (m, 1 H); 1,34 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 450,14; Observado: 450,97 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 15 **Ejemplo 46 (ilustrativo)**

Preparación del Compuesto **Int-28b**



20 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-28a**

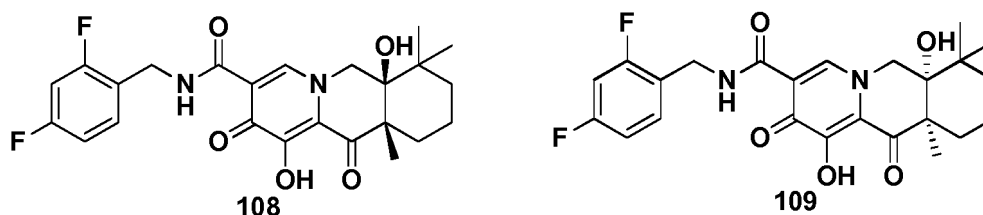
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (35,50 ml, 35,50 mmol) a una solución de 2,6,6-trimetilciclohex-1-enocarbaldehído (4,50 g, 29,60 mmol) en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriado a -40 °C. La mezcla resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 h. Se añadieron 10 ml de MeOH y seguido de 200 ml de una solución saturada de sales de Rochelle. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separó y el producto acuoso se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **Int-28a** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,15 (s, 2 H); 1,99 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,77 (s, 3 H); 1,59-1,64 (m, 2 H); 1,45-1,48 (m, 2 H); 1,06 (s, 6 H).

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-28b**

A una solución del compuesto **Int-28a** (3,70 g, 23,99 mmol) en 200 ml de Et<sub>2</sub>O se le añadió tribromofosfina (1,14 ml, 11,99 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se interrumpió con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C. El producto acuoso se extrajo con 2x200 ml de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar el compuesto **Int-28b** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,11 (s, 2 H); 2,05 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 1,77 (s, 3 H); 1,57-1,64 (m, 2 H); 1,45-1,49 (m, 2 H); 1,13 (s, 6 H).

#### 40 **Ejemplo 47**

Preparación del Compuesto **108** y **109**

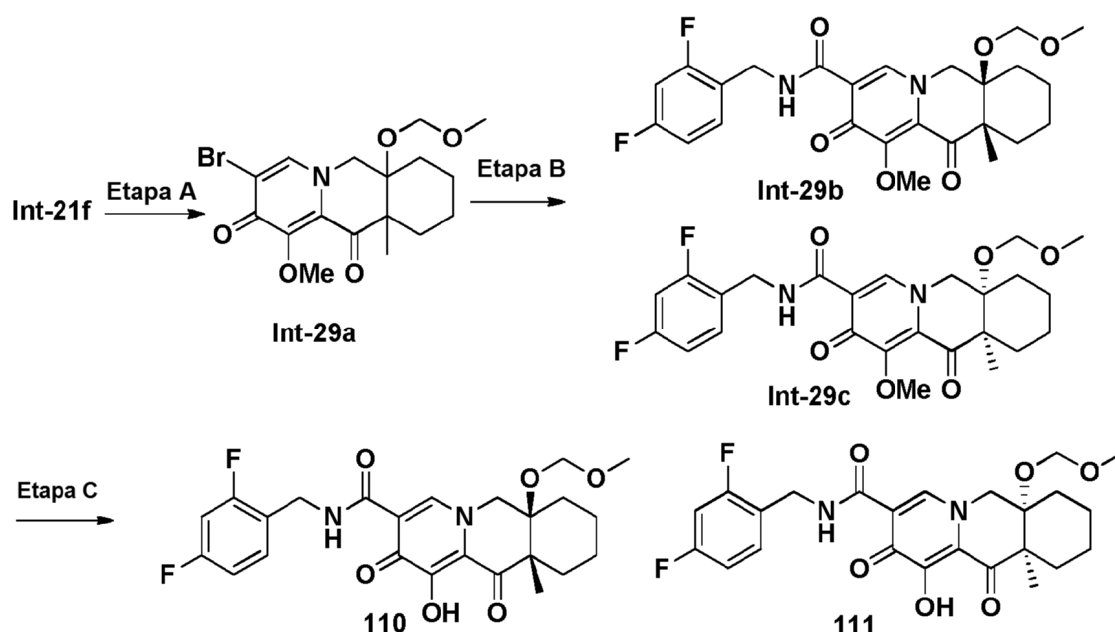


El compuesto 108 se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 36 para el compuesto 94, y reemplazando el compuesto **Int-20d** por el compuesto **Int-28b** en la Etapa A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,51 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,36-7,41 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,73 (m, 2 H); 4,37 (d, J = 10,4, 1 H); 4,23 (d, J = 10,4, 1 H); 2,32-2,34 (m, 1 H); 1,57-1,72 (m, 3 H); 1,37 (s, 3 H); 1,29-1,34 (m, 2 H); 1,24 (s, 3 H); 0,73 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 460,18; Observado: 461,18 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto 109 se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 36 para el compuesto 95, y reemplazando el compuesto **Int-20d** por el compuesto **Int-28b** en la Etapa A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1 H); 8,49 (s, 1 H); 7,37-7,40 (m, 1 H); 6,84-6,89 (m, 2 H); 4,66-4,69 (m, 2 H); 4,34 (d, J = 10,4, 1 H); 4,22 (d, J = 10,4, 1 H); 2,33-2,35 (m, 1 H); 1,61-1,72 (m, 3 H); 1,37 (s, 3 H); 1,29-1,34 (m, 2 H); 1,14 (s, 3 H); 0,73 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 460,18; Observado: 461,18 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 48

Preparación del Compuesto **110** y **111**



#### 20 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-29a**

A una solución agitada del compuesto **Int-21f** (70 mg, 0,197 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron cloro(metoxi)metano (15,82 mg, 0,197 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (25,4 mg, 0,197 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (24,01 mg, 0,197 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío y al residuo resultante se le añadieron 2 ml de DMSO. Se purificó usando Gilson eluyendo con ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O al 90 % de ACN (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O durante 12 min para proporcionar el compuesto **Int-29a** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>: 399,07; Observado: 400,07 (M+1)<sup>+</sup>.

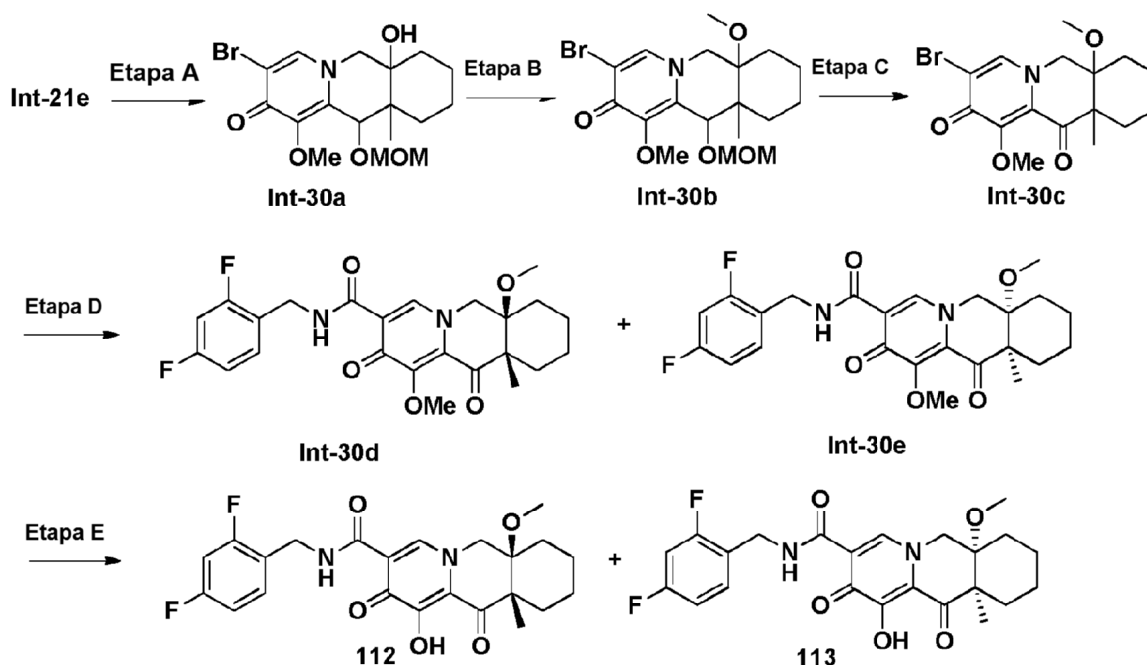
#### 30 Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-29b** y **Int-29c**

A una mezcla del compuesto **Int-29a** (50 mg, 0,125 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (48,4 mg, 0,375 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (26,8 mg, 0,187 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (10,09 mg, 0,019 mmol) en 2 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (4,21 mg, 0,019 mmol). La mezcla anterior se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min con un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C en un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió y se purificó directamente usando una columna C18 de fase inversa (40 g) eluyendo con ACN al 5 %/H<sub>2</sub>O al 100 % de ACN/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % para proporcionar una mezcla estereoisomérica del producto deseado que después se separó por columna AD quiral (30x250 mm) eluyendo con MeOH al 45 %/CO<sub>2</sub> a 70 ml/min para proporcionar el compuesto **Int-29b** y el compuesto **Int-29c** individualmente en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>226</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 490,19; Observado: 491,15 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa C- Síntesis del Compuesto **110** y **111**

El compuesto **110** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 36 para el compuesto **94**, y reemplazando el compuesto **Int-21g** por el compuesto **Int-29b** en la Etapa H. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,48 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,98 (d, J = 6,4 Hz, 1 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,58 (d, J = 6,4 Hz, 1 H); 4,54 (1 H); 4,35 (d, J = 11,2, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 1,66-1,96 (6 H); 1,49-1,51 (2 H); 1,42 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 476,18; Observado: 477,16 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **111** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 36 para el compuesto **95**, y reemplazando el compuesto **Int-21h** por el compuesto **Int-29c** en la Etapa H. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,80-6,86 (m, 2 H); 4,97 (d, J = 6,4 Hz, 1 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 1 H); 4,53 (1 H); 4,35 (d, J = 11,2, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 1,66-1,95 (6 H); 1,48-1,49 (2 H); 1,41 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 476,18; Observado: 477,16 (M+1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49**Preparación del Compuesto **112** y **113**Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-30a**

A una solución del compuesto **Int-21e** (0,25 g, 0,698 mmol) en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,45 g, 3,49 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (17,05 mg, 0,140 mmol) y cloro(metoxi)metano (281 mg, 3,49 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 1 h. Se enfrió y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de DMSO y se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-30a** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub>: 401,08; Observado: 402,07 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-30b**

A una solución del compuesto **Int-30a** (85 mg, 0,211 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió yodometano (90 mg, 0,634 mmol) y seguido de hidruro sódico (15,21 mg, 0,634 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Se inactivó con 0,5 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se diluyó con 3 ml de DMF y se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-30b** en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub>: 415,10; Observado: 415,98 (M+1)<sup>+</sup>.

Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-30c**

A una solución agitada del compuesto **Int-30b** (50 mg, 0,120 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió cloruro ácido (1201 µl, 1,201 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 30 min. Se concentró. Al producto en bruto se

le añadieron 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de peryodinano de Dess-Martin (102 mg, 0,240 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en 3 ml de DMSO. La mezcla se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O-ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/H<sub>2</sub>O, 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-30c** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>: 369,06; Observado: 370,05 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-30d** y **Int-30e**

El compuesto **Int-30d** y el compuesto **Int-30e** se prepararon siguiendo esencialmente el mismo método que para el compuesto **Int-29b** y el compuesto **Int-29c** descritos en el Ejemplo **48**, y reemplazando el compuesto **Int-29a** por el compuesto **Int-30c** en la Etapa **B**. LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 460,18; Observado: 461,08 (M+1)<sup>+</sup>.

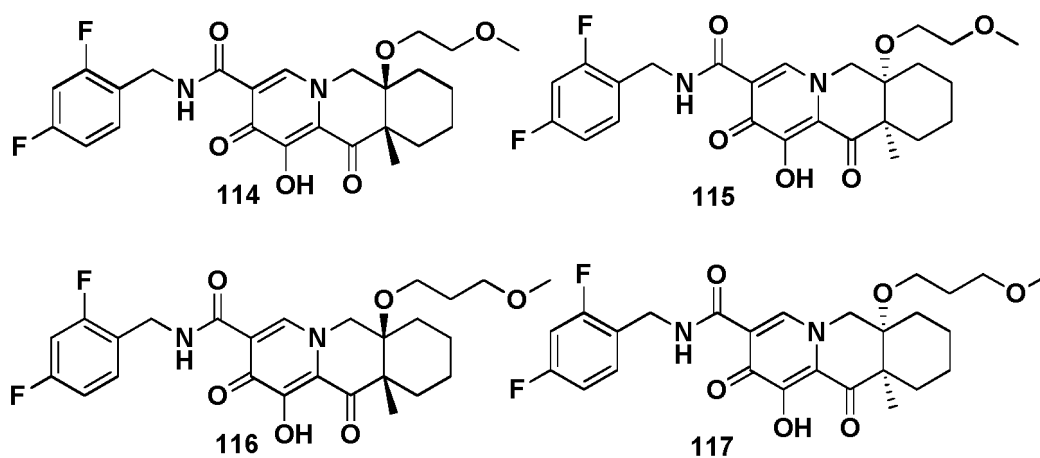
#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **112** y **113**

El compuesto **112** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **36** para el compuesto **94**, y reemplazando el compuesto **Int-21g** por el compuesto **Int-30d** en la Etapa **H**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,56 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,67 (m, 2 H); 4,40 (1 H); 4,25 (d, J = 10,8, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 1,47-1,97 (8 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,16; Observado: 447,07 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **113** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **36** para el compuesto **95**, y reemplazando el compuesto **Int-21h** por el compuesto **Int-30e** en la Etapa **H**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,56 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,32-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67-4,69 (m, 2 H); 4,37 (1 H); 4,22 (d, J = 10,8, 1 H); 3,27 (s, 3 H); 1,47-1,97 (8 H); 1,37 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 446,16; Observado: 447,07 (M+1)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50**

##### Preparación del Compuesto **114-117**



El compuesto **114** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **49** para el compuesto **112**, y reemplazando yodometano por 1-bromo-2-metoxietano en la Etapa **B**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,42 (s, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,67 (d, J = 4,8, 2 H); 4,35 (1 H); 4,22 (d, J = 11,2, 1 H); 3,63-3,65 (m, 2 H); 3,49-3,53 (m, 2 H); 3,42 (s, 3 H); 3,28 (s, 3 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 490,19; Observado: 491,06 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **115** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **49** para el compuesto **113**, y reemplazando yodometano por 1-bromo-2-metoxietano en la Etapa **B**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,42 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 7,34-7,40 (m, 1 H); 6,79-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, J = 4,4, 2 H); 4,40 (1 H); 4,23 (d, J = 10,8, 1 H); 3,62-3,66 (m, 2 H); 3,49-3,53 (m, 2 H); 3,42 (s, 3 H); 3,27 (s, 3 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,39 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 490,19; Observado: 491,06 (M+1)<sup>+</sup>.

El compuesto **116** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **49** para el compuesto **112**, y reemplazando yodometano por 1-bromo-3-metoxipropano en la Etapa **B**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,46 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 7,36-7,39 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d, J = 4,4, 2 H); 4,38 (1 H); 4,22 (d, J = 10,8, 1 H); 3,58-3,62 (m, 2 H); 3,29-3,41 (4 H); 3,25 (6 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,38 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 504,21; Observado: 505,11 (M+1)<sup>+</sup>.

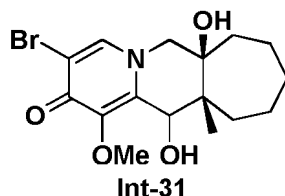
El compuesto **117** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo **49** para el

compuesto **113**, y reemplazando yodometano por 1-bromo-3-metoxipropano en la Etapa B.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,46 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 7,36-7,41 (m, 1 H); 6,81-6,86 (m, 2 H); 4,67 (d,  $J = 4,4$ , 2 H); 4,38 (1 H); 4,22 (d,  $J = 10,8$ , 1 H); 3,58-3,62 (m, 2 H); 3,29-3,41 (4 H); 3,25 (6 H); 1,43-1,97 (8 H); 1,38 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 504,21; Observado: 505,11 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

5

### Ejemplo 51 (ilustrativo)

Preparación del Compuesto **Int-31**



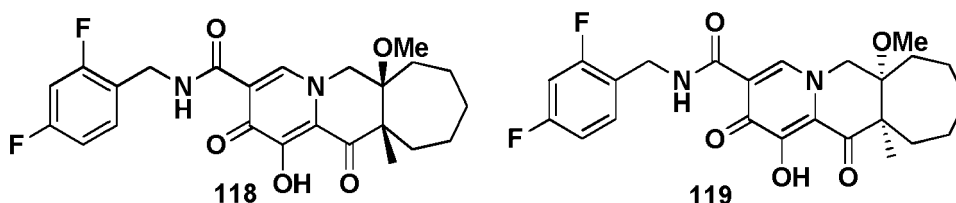
10

El compuesto **Int-31** se preparó usando el método descrito en la Etapa A a la Etapa E del Ejemplo 36, y reemplazando el compuesto **Int-20d** por el compuesto **Int-22** en la Etapa A. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$ : 371,06; Observado: 372,95 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

15

### Ejemplo 52

Preparación del Compuesto **118** y el compuesto **119**



20

El compuesto **118** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 49 para el compuesto **112**, y reemplazando el compuesto **Int-21e** por el compuesto **Int-31** en la Etapa A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,60 (s, 1 H); 8,54 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,65-4,73 (m, 2 H); 4,52 (d,  $J = 11,2$ , 1 H); 4,30 (d,  $J = 10,8$ , 1 H); 3,17 (s, 3 H); 1,48-2,02 (10 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 460,18; Observado: 461,16 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

25

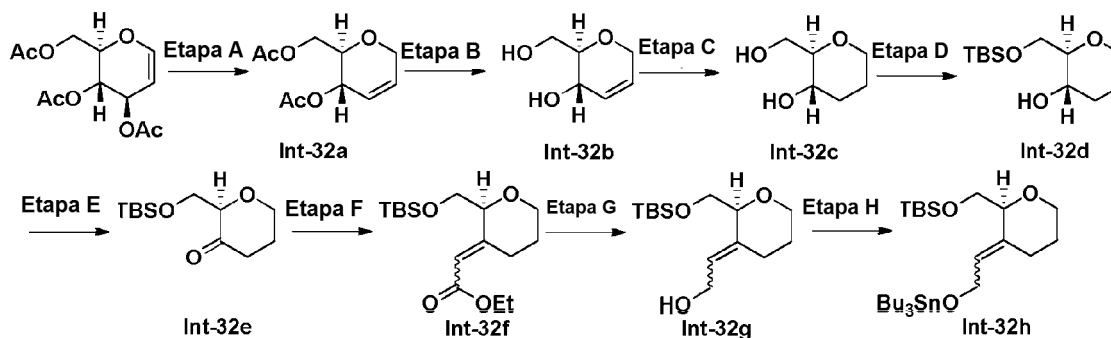
El compuesto **119** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que se describe en el Ejemplo 49 para el compuesto **113**, y reemplazando el compuesto **Int-21e** por el compuesto **Int-31** en la Etapa A.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,60 (s, 1 H); 8,55 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,87 (m, 2 H); 4,64-4,73 (m, 2 H); 4,52 (d,  $J = 11,2$ , 1 H); 4,30 (d,  $J = 10,8$ , 1 H); 3,16 (s, 3 H); 1,48-2,02 (10 H); 1,43 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 460,18; Observado: 461,16 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

30

### Ejemplo 53 (ilustrativo)

35

Preparación del Compuesto **Int-32h**



40 Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-32a**

A una solución agitada de tri-O-acetil-D-glucal (10,0 g, 36,7 mmol) en 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadieron trietilsilano

(5,13 g, 44,1 mmol) y etarato de trifluoruro de boro (5,21 g, 36,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a esta temperatura durante 2 h. Se inactivó añadiendo 100 ml de una solución acuosa 0,2 N de HCl y 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-32a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: 214,08; Observado: 237,07 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-32b**

A una solución del compuesto **Int-32a** (6,8 g, 31,7 mmol) en 100 ml de MeOH se le añadió metanolato sódico (0,686 g, 3,17 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 80 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-32b** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,81-5,89 (2 H); 4,16-4,24 (3 H); 3,89 (dd, *J* = 3,2, 5,6 Hz, 1 H); 3,83 (dd, *J* = 3,2, 5,6 Hz, 1 H); 3,34-3,38 (m, 1 H), 2,67 (2 H).

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-32c**

La solución del compuesto **Int-32b** (3,5 g, 26,9 mmol) en 120 ml de MeOH se le añadió el 10 % en peso paladio sobre carbono (2,86 g, 2,69 mmol). La mezcla se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante una noche. Se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **Int-32c** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,93 (dd, *J* = 0,8, 9,6 Hz, 1 H); 3,84 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1 H); 3,78 (dd, *J* = 4,0, 5,6 Hz, 1 H); 3,54-3,59 (m, 1 H); 3,36-3,43 (m, 1 H); 3,13-3,16 (m, 1 H); 2,84 (ancho, 1 H); 2,12-2,15 (m, 1 H); 1,67-1,74 (m, 2 H); 1,41-1,49 (m, 1 H).

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-32d**

A la solución del compuesto **Int-32c** (3,0 g, 22,70 mmol) en 40 ml de DMF se le añadieron imidazol (4,64 g, 68,10 mmol) y *terc*-butildimetilclorosilano (4,45 g, 29,50 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 200 ml de H<sub>2</sub>O. El producto acuoso se extrajo con 2x200 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-32d** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si: 246,17; Observado: 247,17 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-32e**

A una solución del compuesto **Int-32d** (5,0 g, 20,29 mmol) en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (6,16 g, 60,9 mmol) y el complejo de PySO<sub>3</sub> (6,46 g, 40,6 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla resultante se le añadieron 100 ml de H<sub>2</sub>O y 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó y el producto acuoso se extrajo con 2x50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-32e** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si: 244,40; Observado: 245,33 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-32f**

A una solución de 2-(trimetilsilil)acetato de etilo (4,98 g, 31,1 mmol) en 150 ml de THF a -78 °C se le añadió gota a gota una solución 2 N de diisopropilamida de litio en THF (17,10 ml, 34,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, después se añadió el compuesto **Int-32e** (3,8 g, 15,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 40 °C durante 3 h, y se inactivó añadiendo 100 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con 2x150 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 150 ml de salmuera. Después del secado sobre MgSO<sub>4</sub> y la filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15 %/hexano para proporcionar el compuesto **Int-32f** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si: 314,19; Observado: 315,12 (M+H)<sup>+</sup>.

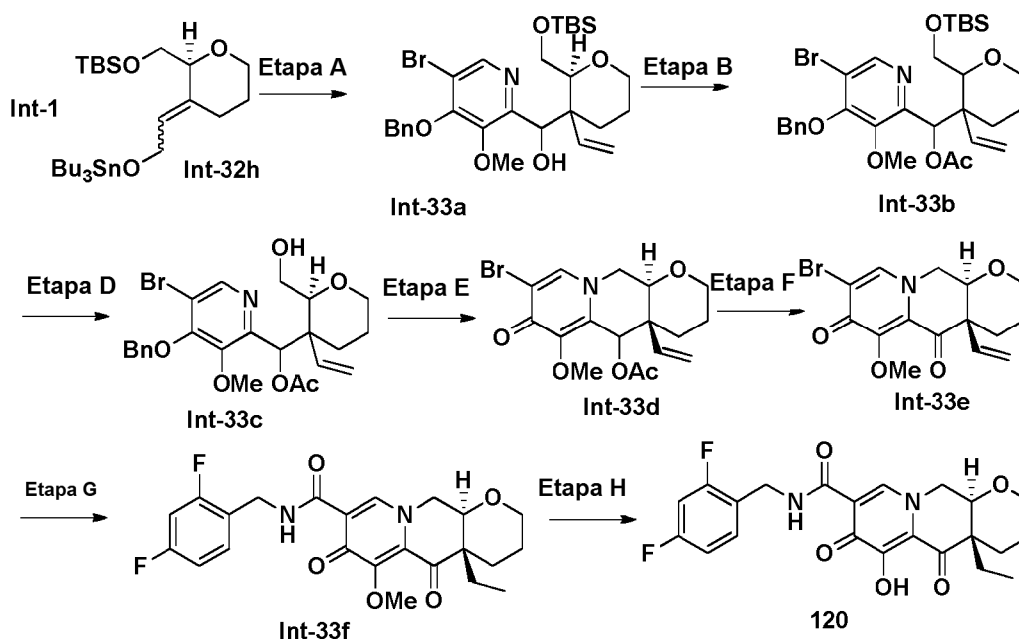
#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-32g**

A una solución del compuesto **Int-32f** (4,0 g, 12,72 mmol) en 120 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriado a -78 °C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 N en tolueno (28,0 ml, 28,0 mmol). La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 h y después se calentó hasta 0 °C. En este momento, se interrumpió añadiendo 100 ml de una solución saturada de sales de Rochelle. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separó. Se lavó con 50 ml de salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto **Int-32g** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si: 272,18; Observado: 255,05 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-32h**

A una solución del compuesto **Int-32g** (1,0 g, 3,67 mmol) en 36 ml de THF se le añadió trietilamina (1,11 g, 11,01 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,84 g, 7,34 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. Se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 100 ml de una solución acuosa 0,2 N de HCl 3 veces, después con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El mesilato en bruto resultante se disolvió en 10 ml de THF y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

En un recipiente de reacción separado, una solución 2 N de diisobutilamida de litio en solución de THF (3,77 ml, 7,53 mmol) se enfrió a 0 °C. A ésta se le añadió tributilestannano (1,993 g, 6,85 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min. Después se enfrió a -78 °C, y la solución de mesilato mencionada anteriormente se añadió mediante una jeringa. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 min. Se diluyó con 150 ml de EtOAc al 20 %/hexanos, y se lavó con 150 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo inicialmente con hexanos para eliminar Bu<sub>3</sub>SnH, y después con EtOAc al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto **Int-32h** en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,40-5,43 (m, 1 H); 4,52-4,54 (m, 1 H); 3,91-3,98 (2 H); 3,76-3,90 (m, 2 H); 3,62-3,68 (m, 2 H); 2,31-2,37 (m, 2 H); 2,11-2,18 (m, 2 H); 1,58-1,70 (m, 6 H); 1,44 (m, 6 H); 1,30-1,37 (m, 6 H); 0,86-1,00 (19 H); 0,09-0,11 (6 H).

20 **Ejemplo 54**Preparación del Compuesto **120**

25

Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-33a**

A una solución del compuesto **Int-1** (810 mg, 2,51 mmol) y el compuesto **Int-32h** (1,50 g, 2,75 mmol) en 25 ml de ACN a 0 °C se le añadió cloruro estannoso (763 mg, 4,02 mmol). Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Ésta se diluyó con 100 ml de EtOAc al 30 %/hexanos, y se lavó con 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y se filtró. Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %/hexano para dar el compuesto **Int-33a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>BrNO<sub>5</sub>Si: 577,19; Observado: 578,12 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-33b**

A una solución del compuesto **Int-33a** (755 mg, 1,305 mmol) en anhídrido acético (6 ml, 63,5 mmol) se le añadieron trietilamina (660 mg, 6,52 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (80 mg, 0,652 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar el compuesto

**Int-33b** en forma de una película incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{30}H_{42}BrNO_6Si$ : 619,20; Observado: 620,16 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa C- *Síntesis del Compuesto Int-33c*

5 A una solución agitada del compuesto **Int-33b** (800 mg, 1,289 mmol) en 12 ml de THF se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF (2578  $\mu$ l, 2,58 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró para eliminar la mayor parte de THF. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 %/hexano para dar el compuesto **Int-33c** en forma de una  
10 espuma incolora. LCMS anál. calc. para  $C_{30}H_{42}BrNO_6$ : 505,11; Observado: 505,96 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D- *Síntesis del Compuesto Int-33d*

15 A una solución del compuesto **Int-33c** (70 mg, 0,138 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C se le añadieron trietilamina (42,0 mg, 0,415 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (31,7 mg, 0,276 mmol). La mezcla se dejó en agitación a esta temperatura durante 15 min. Se diluyó con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con 20 ml de HCl 0,5 N, se secó sobre  $Na_2SO_4$ . Después de la filtración, se concentró. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de DMF y después se añadió yoduro sódico (207 mg, 1,382 mmol). La reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 30 min.  
20 Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se purificó a continuación usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ -ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ , 12 min) para proporcionar el intermedio de yodo deseado. Después, este intermedio se disolvió en 2 ml de DMF, seguido de la adición de carbonato de cesio (225 mg, 0,691 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ -ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ , 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-33d** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{17}H_{26}NO_5$ : 397,05; Observado:  
25 398,02 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa D- *Síntesis del Compuesto Int-33e*

30 A una mezcla agitada del compuesto **Int-33d** (40 mg, 0,101 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió carbonato potásico (45 mg, 0,303 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en 3 ml de DMSO. Éste se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ -ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ , 12 min) para proporcionar el intermedio de alcohol deseado, que después se disolvió en 3 ml de  $CH_2Cl_2$ . Después, se añadió peryodinano de Dess-Martin (79 mg, 0,187 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1 gota de agua y la mezcla de reacción  
35 resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en 3 ml de DMSO. Se purificó usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ -ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ , 12 min) para proporcionar el compuesto **Int-33e** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{15}H_{16}BrNO_4$ : 353,03; Observado: 353,97 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Etapa E- *Síntesis del Compuesto Int-33f*

A una mezcla del compuesto **Int-33e** (20 mg, 0,056 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (21,89 mg, 0,169 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (12,12 mg, 0,085 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (6,08 mg, 0,011 mmol) en 1 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (2,54 mg, 0,011 mmol). Después, la mezcla  
45 anterior se lavó abundantemente a través de CO durante 20 min con un globo de CO a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C en un globo de CO durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente usando Gilson (ACN al 10 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ -ACN al 90 % (TFA al 0,1 %)/ $H_2O$ , 12 min) para proporcionar el producto de carbonilación, que después se disolvió en 2 ml de MeOH. A esto se le añadieron 10 mg de Pd al 10 % sobre carbono. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en un globo de  $H_2$   
50 durante 3 h. Se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/ $CH_2Cl_2$  para proporcionar el compuesto **Int-33f** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$ : 446,17; Observado: 447,12 (M+H)<sup>+</sup>.

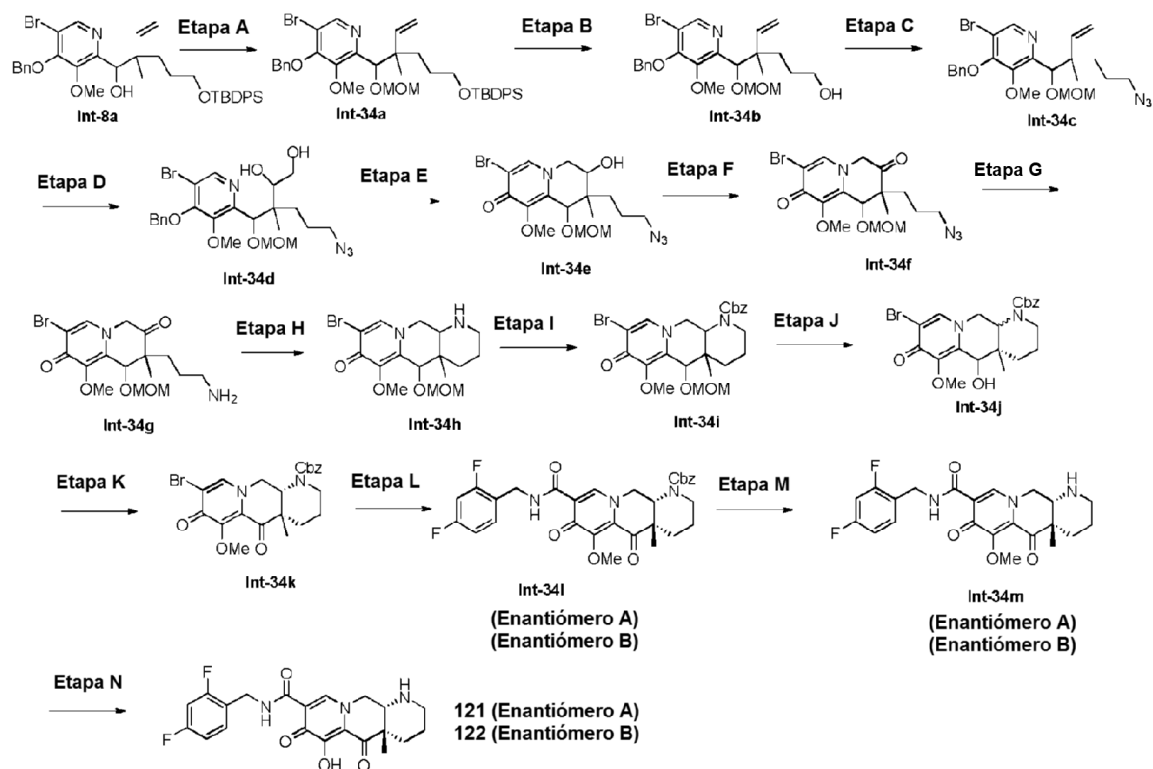
Etapa F- *Síntesis del Compuesto 120*

55 El compuesto **120** se preparó siguiendo esencialmente el mismo método que para el compuesto 94 descrito en el Ejemplo 36, y reemplazando el compuesto **Int-21g** por el compuesto **Int-33f** en la Etapa H. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,36 (s, 1 H); 8,47 (s, 1 H); 7,36-7,40 (m, 1 H); 6,81-6,87 (m, 2 H); 4,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H); 4,20 (m, 2 H); 4,13 (dd,  $J = 4,8, 9,2$  Hz, 1 H); 3,99 (dd,  $J = 4,8, 9,2$  Hz, 1 H); 3,56 (m, 1 H); 2,45-2,48 (m, 1 H); 2,27 (m, 1 H); 1,85 (m, 1 H); 1,65 (m, 1 H); 1,54 (m, 1 H); 0,91 (t,  $J = 5,6, 3$  H). LCMS anál. calc. para  $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5$ : 432,15; Observado: 433,07(M+1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55**

65 Preparación del Compuesto **121** y el Compuesto **122**





#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-34a**

- 5 A una solución del compuesto **Int-8a** (4,85 g, 7,19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (71,9 ml) se le añadió base de Hunig (6,28 ml, 35,9 mmol) seguido de clorometil metil éter (2,457 ml, 32,3 mmol) y DMAP (0,044 g, 0,359 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Al finalizar, los productos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (120 g), eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 30 % de EtOAc en hexanos durante 30 min, isocrático durante 5 min) para proporcionar el compuesto **Int-34a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{BrNO}_5\text{Si}$ : 717,25; Observado: 717,81 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-34b**

- 15 A una solución del compuesto **Int-34a** (4,35 g, 6,05 mmol) en THF (30,3 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF) (18,16 ml, 18,16 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar, los productos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (80 g), eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 100 % de EtOAc en hexanos durante 25 min, isocrático durante 10 min) para proporcionar el compuesto **Int-34b** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrNO}_5$ : 479,13; Observado: 480,01 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-34c**

- 25 A una solución del compuesto **Int-34b** (3 g, 6,24 mmol) en THF (62,4 ml), se le añadió base de Hunig (3,27 ml, 18,73 mmol). Se enfrió a 0 °C, y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,888 ml, 11,24 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Se diluyó con 60 ml de hexanos y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se mezcló con azida sódica (4,06 g, 62,4 mmol) y después se añadió DMF (62,4 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó con 500 ml de EtOAc al 50 %/hexanos y se lavó con 300 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-35 % en 35 min para proporcionar el compuesto **Int-34c**. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_4$ : 504,14; Observado: 505,08 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-34d**

- 35 A una solución del compuesto **Int-34c** (2,4 g, 4,75 mmol) en 47,3 ml de THF/t-BuOH/agua (5:5:1), se le añadió n-óxido de 4-metilmorfolina (0,612 g, 5,22 mmol) seguido del 4 % en peso de tetraóxido de osmio en agua (8,93 ml, 0,712 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. A esto se le añadieron 30 g de

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sólido. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido se diluyó con 300 ml de EtOAc al 50 %/hexanos. El sólido de color pardo se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua y se concentró. El residuo resultante se purificó usando una columna de gel de sílice (120 g) eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 30 min, al 100 % durante 5 min para proporcionar el compuesto **Int-34d** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 538,14; Observado: 539,09 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa E- Síntesis del Compuesto **Int-34e**

A una mezcla del compuesto **Int-34d** (2,2 g, 4,08 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,555 g, 8,16 mmol), se le añadió piridina (20,39 ml). La solución de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 7 h. A ésta se le añadieron 20 ml de MeOH. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. El producto volátil se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con 100 ml de HCl 0,5 N (ac.) dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (120 g), eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 100 % de EtOAc en hexanos durante 25 min, isocrático durante 5 min) para proporcionar el compuesto **Int-34e**. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 430,09; Observado: 431,00 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa F- Síntesis del Compuesto **Int-34f**

A una solución del compuesto **Int-34e** (1,55 g, 3,59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71,9 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (3,05 g, 7,19 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 ml de agua y se agitó mientras tanto. Después, la reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (120 g), eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 100 % de EtOAc durante 15 min, isocrático durante 10 min) para proporcionar el compuesto **Int-34f**. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 428,07; Observado: 429,00 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa G- Síntesis del Compuesto **Int-34g**

A una solución del compuesto **Int-34f** (1,4 g, 3,26 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,273 ml, 16,31 mmol) en THF (26,1 ml) y agua (6,52 ml) se le añadió Ph<sub>3</sub>P (1,711 g, 6,52 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto volátil se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó usando C18 HP Gold de fase inversa ISCO (100 g), eluyendo con acetonitrilo (con TFA al 0,1 %)/agua (agua al 0 % durante 2 min; gradiente al 100 % de ACN en agua durante 30 min, isocrático durante 5 min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-34g**. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 402,08; Observado: 402,98 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa H- Síntesis del Compuesto **Int-34h**

A una mezcla de la forma de sal TFA del compuesto **Int-34g** (1,641 g, 3,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49,8 ml) y MeOH (9,96 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (0,413 g, 6,57 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó añadiendo gota a gota 1 ml de HOAc, y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando C18 HP Gold de fase inversa ISCO (275 g), eluyendo con acetonitrilo (con TFA al 0,1 %)/agua (agua al 0 % durante 4 min; gradiente al 40 % de ACN en agua durante 30 min, isocrático durante 5 min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-34h** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 386,08; Observado: 387,00 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa I- Síntesis del Compuesto **Int-34i**

A una mezcla de la forma de sal TFA del compuesto **Int-34h** (600 mg, 1,197 mmol) en 12 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió gota a gota trietilamina (1001 µl, 7,18 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (342 µl, 2,394 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (40 g), eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 100 % de EtOAc durante 20 min, isocrático durante 10 min) para proporcionar el compuesto **Int-34i**. LCMS anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 520,12; Observado: 521,03 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa J- Síntesis del Compuesto **Int-34j**

A una solución del compuesto **Int-34i** (527 mg, 1,011 mmol) en 10 ml de MeOH, se le añadieron 2 ml de HCl acuoso 12 N. La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. El producto volátil se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se neutralizó añadiendo gota a gota Et<sub>3</sub>N. La mezcla resultante se lavó con agua

seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (80 g), eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 % durante 5 min; gradiente al 10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 24 min, isocrático durante 5 min) para proporcionar el compuesto **Int-34j**. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 476,09; Observado: 477,05 (M+1)<sup>+</sup>.

5

#### Etapa K- Síntesis del Compuesto **Int-34k**

A una solución del compuesto **Int-34j** (482 mg, 1,010 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió peryodinano de Dess-Martin (557 mg, 1,313 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La suspensión orgánica se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadieron 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto **Int-34k**. El filtrado se purificó usando por columna de gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (80 g) y eluyendo con hexanos/EtOAc (hexanos al 100 % durante 5 min; gradiente al 100 % de EtOAc durante 35 min, isocrático durante 6 min) para proporcionar el compuesto adicional **Int-34k** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 474,08; Observado: 475,03 (M+1)<sup>+</sup>.

10

15

#### Etapa L- Síntesis del Compuesto **Int-34l**

A una mezcla del compuesto **Int-34k** (93,7 mg, 0,197 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (105 µl, 0,591 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (42,3 µl, 0,355 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (42,5 mg, 0,079 mmol) en 5 ml de DMSO se le añadió diacetoxipaladio (17,70 mg, 0,079 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con un globo de CO durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h en un globo de CO. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA al 0,05 % (orgánico del 20 % al 90 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-34l** en su mezcla racémica. Este material se resolvió por SFC preparativa quiral (ChiralPak AS, 30 x 250 mm, 70 ml/min, 100 bar, MeOH al 50 % (NH<sub>4</sub>OH al 0,2 %)/CO<sub>2</sub>, 35 °C) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-34l** (primero en eluir) y el enantiómero B del compuesto **Int-34l** (segundo en eluir). LCMS anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 565,20; Observado: 566,16 (M+1)<sup>+</sup>.

25

30

#### Etapa M- Síntesis del Compuesto **Int-34m**

A una solución del enantiómero A del compuesto **Int-34l** (8,8 mg, 0,016 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió el 10 % en peso de Pd-C (2,484 mg, 2,334 µmol). La mezcla se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 1 h. Tras la finalización, el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-34m** en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 431,17; Observado: 432,11 (M+1)<sup>+</sup>.

35

#### Etapa N- Síntesis del Compuesto **121** y **122**

Una mezcla del enantiómero A del compuesto **Int-34m** (7,5 mg, 0,017 mmol) y cloruro de litio (7,37 mg, 0,174 mmol) en DMF (435 µl) se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización, se enfrió y se diluyó con 1 ml de DMSO. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo/agua/TFA al 0,1 % (orgánico del 0 % al 70 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **121** en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10,3 (brs, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,41-7,45 (m, 1 H); 6,93-6,99 (m, 2 H); 4,93-5,02 (m, 1 H); 4,51-4,67 (m, 3 H); 4,02-4,07 (m, 1 H); 3,36-3,45 (m, 1 H); 3,13-3,24 (m, 1 H); 2,60-2,75 (m, 1 H); 1,83-1,93 (m, 1 H); 1,52-1,68 (m, 2 H); 1,48 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 417,15; Observado: 418,11 (M+1)<sup>+</sup>.

45

50

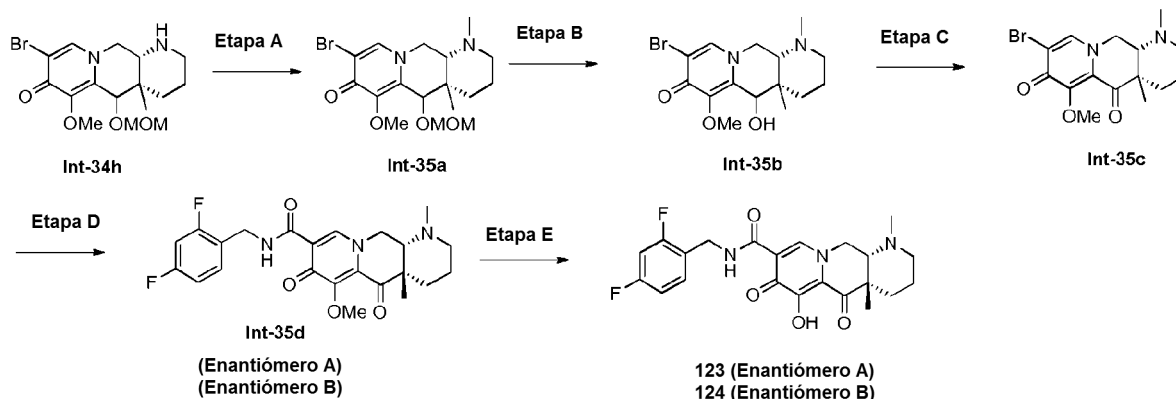
El compuesto **122** se preparó a partir del enantiómero B del compuesto **Int-34l**, usando esencialmente el mismo método descrito en la Etapa M y la Etapa N del ejemplo **55** para preparar el compuesto **121**. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 10,3 (brs, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,41-7,45 (m, 1 H); 6,93-6,99 (m, 2 H); 4,93-5,02 (m, 1 H); 4,51-4,67 (m, 3 H); 4,02-4,07 (m, 1 H); 3,36-3,45 (m, 1 H); 3,13-3,24 (m, 1 H); 2,60-2,75 (m, 1 H); 1,83-1,93 (m, 1 H); 1,52-1,68 (m, 2 H); 1,48 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 417,15; Observado: 418,11 (M+1)<sup>+</sup>.

55

#### **Ejemplo 56**

Preparación del Compuesto **123** y el Compuesto **124**

60



#### Etapa A- Síntesis del Compuesto **Int-35a**

- 5 A una mezcla del compuesto **Int-34h** (724 mg, 1,870 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 3 ml de MeOH se le añadió formaldehído (696  $\mu\text{l}$ , 9,35 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (235 mg, 3,74 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la finalización, se añadió lentamente ácido acético (642  $\mu\text{l}$ , 11,22 mmol) a la mezcla para interrumpir la reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando C18 HP Gold de fase inversa ISCO (150 g), eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05 %)/agua (TFA al 0,05 %) (agua al 0 % durante 4 min; gradiente al 60 % de ACN en agua durante 10 min, isocrático durante 5 min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-35a** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 400,10; Observado: 401,01 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa B- Síntesis del Compuesto **Int-35b**

- 15 A una solución de la forma de sal TFA del compuesto **Int-35a** (680 mg, 1,320 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió HCl (concentrado) (2 ml, 24,35 mmol). La reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. El producto volátil se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se neutralizó añadiendo gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$ . El residuo resultante se purificó usando C18 HP Gold de fase inversa ISCO (150 g), eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05 %)/agua (TFA al 0,05 %) (agua al 0 % durante 4 min; gradiente al 50 % de ACN en agua durante 10 min, isocrático durante 5 min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-35b** en forma de un aceite incoloro. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : 356,07; Observado: 357,01 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa C- Síntesis del Compuesto **Int-35c**

- 25 A una solución de la forma de sal TFA del compuesto **Int-35b** (520 mg, 1,103 mmol) en 22 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  agitado a temperatura ambiente en una atmósfera de  $\text{N}_2$ , se le añadió peryodinano de Dess-Martin (608 mg, 1,434 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se añadió 1 gota de agua y se agitó durante 5 min. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando gel de sílice HP Gold de fase normal ISCO (80 g), eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradiente de MeOH del 5 % al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 25 min, isocrático durante 5 min) para proporcionar el compuesto **Int-35c** en forma de un sólido de color blanco. LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ : 354,06; Observado: 355,01 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **Int-35d**

- 35 A una mezcla del compuesto **Int-35c** (20 mg, 0,056 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (30,1  $\mu\text{l}$ , 0,169 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (8,06  $\mu\text{l}$ , 0,068 mmol) y (oxibis(2,1-fenileno))bis(difenilfosfina) (18,19 mg, 0,034 mmol) en DMSO (1408  $\mu\text{l}$ ) se le añadió diacetoxipaladio (7,58 mg, 0,034 mmol). La reacción anterior se lavó abundantemente con un globo de CO a través de una aguja larga con respecto a la solución durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 90 °C en un globo de CO durante 1 h. La reacción se diluyó con 2 ml de DMSO y se filtró a través de un disco de filtro. El filtrado se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05 %)/agua (TFA al 0,05 %) (orgánico del 0 % al 70 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **Int-35d** en forma de su mezcla racémica. Este material se resolvió por una SFC preparativa quiral (ChiralPak OJ, 20 x 250 mm, 50 ml/min, 100 bar, MeOH al 40 % ( $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,2 %)/ $\text{CO}_2$ , 35 °C) para proporcionar el enantiómero A del compuesto **Int-35d** (primero en eluir) y el enantiómero B del compuesto **Int-35d** (segundo en eluir). LCMS anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : 445,18; Observado: 446,14 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### Etapa D- Síntesis del Compuesto **123** y **124**

Una mezcla del enantiómero **A** del compuesto **Int-35d** (3,9 mg, 8,76  $\mu$ mol) y cloruro de litio (7,42 mg, 0,175 mmol) en DMF (292  $\mu$ l) se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización, se enfrió y se diluyó con 1 ml de DMSO. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05 %)/agua (TFA al 0,05 %) (orgánico del 0 % al 70 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **123** en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,63 (s, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 6,92-6,99 (m, 2 H); 4,81-5,16 (m, 2 H); 4,57-4,69 (m, 2 H); 3,93-4,04 (m, 1 H); 3,47-3,57 (m, 1 H); 3,15-3,26 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 2,64-2,75 (m, 1 H); 1,80-1,92 (m, 1 H); 1,60-1,73 (m, 2 H); 1,52 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 431,17; Observado: 432,12 (M+1)<sup>+</sup>.

Una mezcla del enantiómero **B** del compuesto **Int-35d** y cloruro de litio (7,42 mg, 0,175 mmol) en DMF (88  $\mu$ l) se calentó a 100 °C durante 2 h. Tras la finalización, se enfrió y se diluyó con 1 ml de DMSO. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa (fase inversa, YMC-Pack ODS C-18 100x20 mm) eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,05 %)/agua (TFA al 0,05 %) (orgánico del 0 % al 70 % en 10 min, después al 100 % en 2 min, 20 ml/min). Las fracciones relacionadas se agruparon y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **124** en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,63 (s, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 6,92-6,99 (m, 2 H); 4,81-5,16 (m, 2 H); 4,57-4,69 (m, 2 H); 3,93-4,04 (m, 1 H); 3,47-3,57 (m, 1 H); 3,15-3,26 (m, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 2,64-2,75 (m, 1 H); 1,80-1,92 (m, 1 H); 1,60-1,73 (m, 2 H); 1,52 (s, 3 H). LCMS anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 431,17; Observado: 432,12 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 57

#### **Ensayo de inhibición de la replicación del VIH**

Este ensayo es un ensayo cinético que emplea una línea celular indicadora (MT4-gag-GFP) para cuantificar el número de células nuevas infectadas en cada ronda de replicación.

Las células MT4-GFP (250.000 células/ml) se infectaron en masa con VIH-1 (cepa NL4-3) a baja multiplicidad de infección (MOI) en RPMI + FBS al 10 % durante 24 horas. Después, las células se lavaron una vez en RPMI + FBS al 10 % y se resuspendieron en RPMI + 0 % o 10 % o 100 % de suero humano normal (NHS). Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en DMSO en ECHO. Las células MT4-GFP infectadas se añadieron a una placa de color negro recubierta de poli-D-lisina de 384 pocillos con fondo transparente en el que se colocaron los compuestos de prueba diluidos. Las células se sembraron a 8.000 células por pocillo y la concentración final de DMSO fue del 0,4 %. Las células infectadas (células Verde GFP) se cuantificaron a las 24 y 48 horas después de la incubación usando Acumen eX3. La relación reproductiva viral (Ro) se determinó usando el número de células infectadas a las 48 horas dividido por el número de células infectadas a las 24 horas. El porcentaje de inhibición del crecimiento vírico se calculó mediante  $[1 - (R_{\text{triplefármaco}} / R_{\text{DMSO}})] * 100$ . La IP o CI<sub>50</sub> de potencia del compuesto se determinó mediante un análisis de curva de respuesta a la dosis de 4 parámetros.

Los compuestos ilustrativos de la presente invención se probaron usando este protocolo de ensayo y los resultados se presentan en la Tabla a continuación.

Compuesto N.º	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (0 % de NHS) (nM)	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (100 % de NHS) (nM)
1	5,5	NA
2	27	NA
3	6,5	NA
4	74	1852
5	2,6	102
6	10	NA
7	2,2	154
8	1,8	500
9	2,6	235
10	66	NA
11	3,2	484
12	2,6	595
13	3,8	124
14	0,7	26
15	0,5	73
16	4,1	257
17	2,9	117
18	8,7	315
19	4,6	709
20	3,5	839

(continuación)

Compuesto N.º	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (0 % de NHS) (nM)	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (100 % de NHS) (nM)
21	2,4	385
22	2,7	251
23	1,5	1260
24	4,3	>8400
25	4,2	>8400
26	1,1	2554
27	2,0	>8400
28	4,4	>8400
29	17	>8400
30	2,8	>8400
31	48	>8400
32	8,2	>8400
33	0,5	281
34	1,7	1500
35	0,4	337
36	0,6	1400
37	1,5	80
38	1,8	1600
39	0,8	33
40	1,5	442
41	2,0	34
42	2,1	517
43	3,2	1999
44	1,9	316
45	2,3	4748
46	1,3	459
47	1,3	70
48	1,7	913
49	3,2	4066
50	1,6	293
51	3,6	2200
52	3,4	>8400
53	64	>8400
54	1,8	55
55	8,1	>8400
56	3,4	342
57	4,7	3501
58	2,6	99
59	2,0	110
60	2,9	2228
61	1,3	32
62	0,9	481
63	0,9	249
64	0,9	2957
65	0,8	34
66	2,5	126
67	1,7	154
68	1,8	604
69	1,2	24
70	1,9	80
71	2,2	89
72	2,2	467
73	1,0	22
74	4,0	262
75	0,5	13
76	0,9	35
77	1,2	60
78	0,8	15
79	1,0	662
80	1,1	101

(continuación)

Compuesto N.º	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (0 % de NHS) (nM)	ENSAYO DE CÉLULAS DE TIPO SILVESTRE Viking IP (100 % de NHS) (nM)
81	1,0	296
82	4,1	160
83	0,9	19
84	1,8	31
85	2,2	53
86	1,3	18
87	8,0	269
88	2,3	63
89	2,1	73
90	0,8	13
91	3,8	273
92	1,3	59
93	1,2	52
94	1,8	282
95	2,2	41
96	6,2	>8400
97	2,4	151
98	28	1114
99	3,7	616
100	1,9	60
101	2,1	105
102	0,5	365
103	0,8	46
104	3,6	343
105	3,5	2292
106	3,3	3336
107	5,7	4933
108	2,0	105
109	3,2	714
110	2,1	140
111	3,0	858
112	0,65	4114
113	1,3	>8000
114	1,9	137
115	1,4	225
116	2,3	256
117	2,5	1443
118	1,4	873
119	2,1	2059
120	0,8	116
121	2,6	62
122	3,3	35
123	NA	NA
124	3,2	53

**Tratamiento o prevención de la infección por VIH**

5 Los derivados de quinolizina sustituidos son útiles en la inhibición del VIH, la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento de la infección por VIH y/o reducción de la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH y la inhibición de la replicación vírica del VIH y/o la producción vírica de VIH en un sistema basado en células. Por ejemplo, los derivados de quinolizina sustituidos son útiles en el tratamiento de la infección por VIH después de sospechar una exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, punciones accidentales con agujas o exposición a la sangre del sujeto durante cirugía u otros procedimientos médicos.

10 Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona al menos un derivado de quinolizina sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un sujeto. En una realización específica, la cantidad administrada es eficaz para tratar o prevenir la infección por VIH en el sujeto.

15 En otra realización específica, la cantidad administrada es eficaz para inhibir la replicación vírica y/o la producción vírica de VIH en el sujeto. En una realización, la infección por VIH ha evolucionado a SIDA.

Los derivados de quinolizina sustituidos también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivíricos. Por ejemplo, los derivados de quinolizina sustituidos son útiles para identificar líneas celulares de VIH resistentes que albergan mutaciones, que son excelentes herramientas de exploración de compuestos antivíricos más potentes. Además, los derivados de quinolizina sustituidos son útiles para establecer o  
5 determinar el sitio de unión de otros antivíricos a la integrasa del VIH.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar un sujeto que padece una infección en relación con cualquier genotipo de VIH.

10 **Terapia de combinación**

En otra realización, los presentes compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de la infección por VIH pueden comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son derivados de quinolizina sustituidos.

15 En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente antivírico.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

20 Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto: (i) al menos un derivado de quinolizina sustituido (que puede incluir dos o más derivados de quinolizina sustituidos diferentes), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, y (ii) al menos un agente terapéutico adicional que es diferente de un derivado  
25 de quinolizina sustituido, en el que las cantidades administradas son conjuntamente eficaces para tratar o prevenir una infección vírica.

30 Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un sujeto, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden agentes terapéuticos, se pueden administrar en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, simultáneamente, conjuntamente, simultáneamente y similares. Las cantidades de los varios principios activos en tal terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosificación diferentes) o las mismas cantidades (las mismas cantidades de dosificación). Por lo tanto, para fines ilustrativos, un derivado de quinolizina sustituido y un agente terapéutico adicional pueden encontrarse presentes en cantidades (cantidades de dosificación) fijas en una única unidad de  
35 dosificación (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares).

En una realización, al menos un derivado de quinolizina sustituido se administra durante un tiempo en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

40 En otra realización, al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

45 En otra realización, al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en unas dosis más bajas que las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

50 En aún otra realización, al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica y se administran en unas dosis más bajas que las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

55 En una realización, al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales se encuentran presentes en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para su administración oral. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración intravenosa. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración subcutánea. En aún otra realización, esta composición es adecuada para su administración parenteral.

60 Las infecciones víricas y los trastornos relacionados con virus que se pueden tratar o prevenir usando los métodos de terapia de combinación de la presente invención incluyen, los enumerados anteriormente.

En una realización, la infección vírica es la infección por VIH.

En otra realización, la infección vírica es el SIDA.

65 El al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de unas dosificaciones más bajas de uno



o más agentes y/o una administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación más baja o una administración menos frecuente de uno o más agentes pueden bajar la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

- 5 En una realización, la administración de al menos un derivado de quinolizina sustituido y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden inhibir la resistencia de una infección vírica a estos agentes.

10 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH u otra enzima requerida para la replicación de o la infección por VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio o la progresión de la infección por VIH o el SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen de los mismos o que están asociadas con los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH seleccionados de entre agentes antivíricos frente al VIH, inmunomoduladores, agentes anti-infecciosos o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. Los antivíricos frente al VIH adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los enumerados en la Tabla A como se indica a continuación:

20

**Tabla A**

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir+lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, dideoxicitidina, Hivid®	nRTI
ddl, didanosina, dideoxiinosina, Videx®	nRTI
ddl (con recubrimiento entérico), Videx EC®	nRTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
dolutegravir, Tivicay®	II
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtida, Fuzeon®	FI
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	nRTI
etravirina, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir calcio, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
rilpivirina, TMC-278	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

IE = inhibidor de la entrada; IF = inhibidor de la fusión; IP = inhibidor de la proteasa; INTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; II = inhibidor de la integrasa; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, abacavir sulfato, indinavir sulfato, atazanavir sulfato, mesilato de nelfinavir.

En una realización, uno o más fármacos anti-VIH se seleccionan de lamivudina, abacavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, emtricitabina, tenofovir, rilpivirina y lopinavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con lamivudina.

En aún otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con atazanavir.

5

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con darunavir.

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) se usa en combinación con rilpivirina.

10

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con lamivudina y abacavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con darunavir.

15

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con emtricitabina y tenofovir.

En aún otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con atazanavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con ritonavir y lopinavir.

20

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con lamivudina.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con abacavir y lamivudina.

25

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con lopinavir y ritonavir.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (iii) uno o más agentes anti-VIH adicionales seleccionados de entre lamivudina, abacavir, ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en los que las cantidades presentes de los componentes (i) y (iii) son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en el sujeto que lo necesite.

30

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más agentes anti-VIH adicionales seleccionados de lamivudina, abacavir, ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que las cantidades administradas de los componentes (i) y (ii) son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en el sujeto que lo necesite.

35

40

Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes anti-VIH incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o profilaxis del SIDA. Los agentes antivíricos frente al VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales según se notifica en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), la 58ª edición (2004), la 59ª edición (2005), y similares. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones son los mismos que los que se han expuesto en lo que antecede.

45

Las dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH pueden determinarse por el médico encargado, teniendo en cuenta las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto; la edad, el sexo y el estado de salud general del sujeto; y el tipo y la gravedad de la infección vírica o la enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administran en combinación, el derivado o derivados de quinolizina sustituidos y los demás agentes pueden administrarse simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones separadas una justo después de la otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se administran en diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro componente se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y una es una cápsula. Un kit que comprende las formas de dosificación separadas es, por lo tanto, ventajoso.

50

55

60

### **Composiciones y administración**

Cuando se administran a un sujeto, los derivados de quinolizina sustituidos se pueden administrar como un componente de una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un

65

derivado de quinolizina sustituido y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en una mezcla con materiales portadores adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas (o bien cargadas con sólido, cargadas con semi-sólido o cargadas con líquido), polvos para su constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tales como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares.

10 Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95 por ciento de composición de la invención. Comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral.

15 Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes, se pueden mencionar para su uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar, y similares. Agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes también se pueden incluir cuando sea adecuado.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir soluciones en agua o en agua-propilenglicol para su inyección parenteral.

25 Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, rápidamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

30 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar, y el principio activo se dispersa de forma homogénea en la misma como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de ese modo, solidificar.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antivírica y similares. Las formas farmacéuticas adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de velocidades de desintegración variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

45 En una realización, el uno o más derivados de quinolizina sustituidos se administran por vía oral.

En otra realización, el uno o más derivados de quinolizina sustituidos se administran por vía intravenosa.

50 En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de quinolizina sustituido se encuentra en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades eficaces de los componentes activos.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99 % del derivado o derivados de quinolizina sustituidos en peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 60 % del derivado o derivados de quinolizina sustituidos en peso o volumen.

60 Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por vía oral, en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día, en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una dosis única o en dosis divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la

5 dosificación al paciente a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

10 Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. En una realización, la dosificación diaria se administra en una porción. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En aún otra realización, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas.

15 Las dosis unitarias de los derivados de quinolizina sustituidos pueden administrarse a frecuencias variables. En una realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez al día. En otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido dos veces por semana. En otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez por semana. En aún otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez bisemanalmente. En otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez al mes. Todavía en otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez bimensualmente. En otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez cada 3 meses. En una realización adicional, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez cada 6 meses. En otra realización, se puede administrar una dosis unitaria de un derivado de quinolizina sustituido una vez al año.

25 La cantidad y la frecuencia de administración de los derivados de quinolizina sustituidos se regulará de acuerdo con el criterio del médico encargado considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del sujeto así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de los enumerados anteriormente en el presente documento.

30

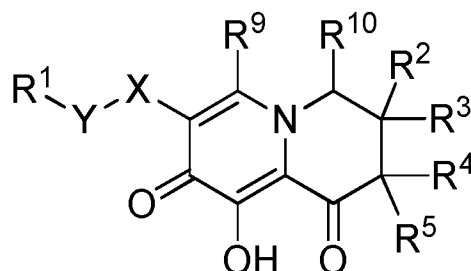
### **Kits**

35 En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de quinolizina sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de dicho compuesto, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un derivado de quinolizina sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de dicho compuesto, y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más principios activos dan como resultado un efecto terapéutico deseado. En una realización, el uno o más derivados de quinolizina sustituidos y el uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en el mismo recipiente. En una realización, el uno o más derivados de quinolizina sustituidos y el uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en recipientes separados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

10

X es -NHC(O)-;  
Y es CH<sub>2</sub>;

15

R<sup>1</sup> se selecciona de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde dicho grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R<sup>8</sup>;

20

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, u -OR<sup>7</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden unirse para formar un grupo cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros o un heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, dicho grupo heterocicloalqueno monocíclico de 5 a 8 miembros y dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos R<sup>8</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

25

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> u -OR<sup>7</sup>;  
R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -OR<sup>7</sup>, de tal forma que, cuando R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> son -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>4</sup> es distinto de H;

30

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
cada aparición de R<sup>6</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
cada aparición de R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

35

cada aparición de R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> y -NHC(O)R<sup>7</sup>;

40

R<sup>9</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
cada aparición de R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> y -C(O)R<sup>12</sup>; y  
cada aparición de R<sup>12</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, dicho grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 8 a 11 miembros, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos R<sup>8</sup>.

45

2. El compuesto de cualquier reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

50

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, que está sustituido con 1 a 3 grupos halo, que pueden ser iguales o diferentes.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es 2,4-difluorofenilo o 3-cloro-2-fluorofenilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H, -OH y -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

55

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que uno de R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es -OH u -O-(alquilo C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>).

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>4</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

5

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R<sup>4</sup> se selecciona de metilo y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

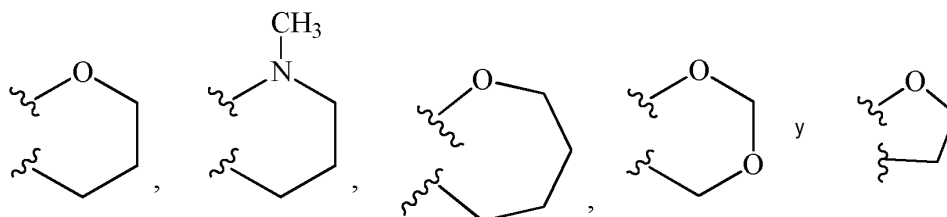
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros.

10

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>5</sup> es metilo.

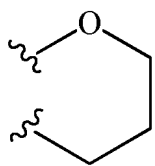
11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> es H; R<sup>5</sup> es metilo; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo seleccionado de:

15



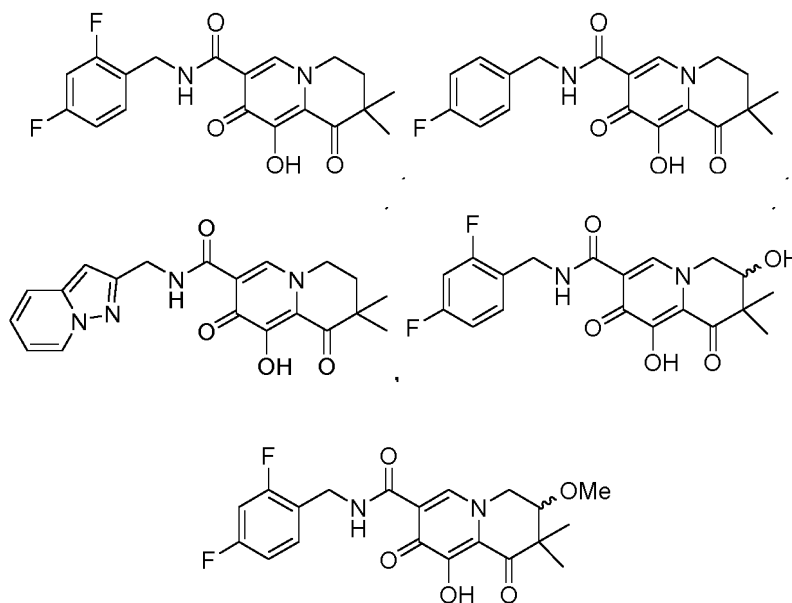
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-11, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar:

20

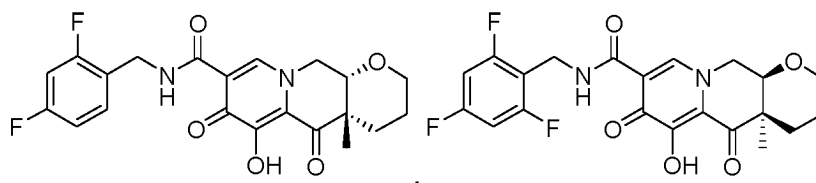


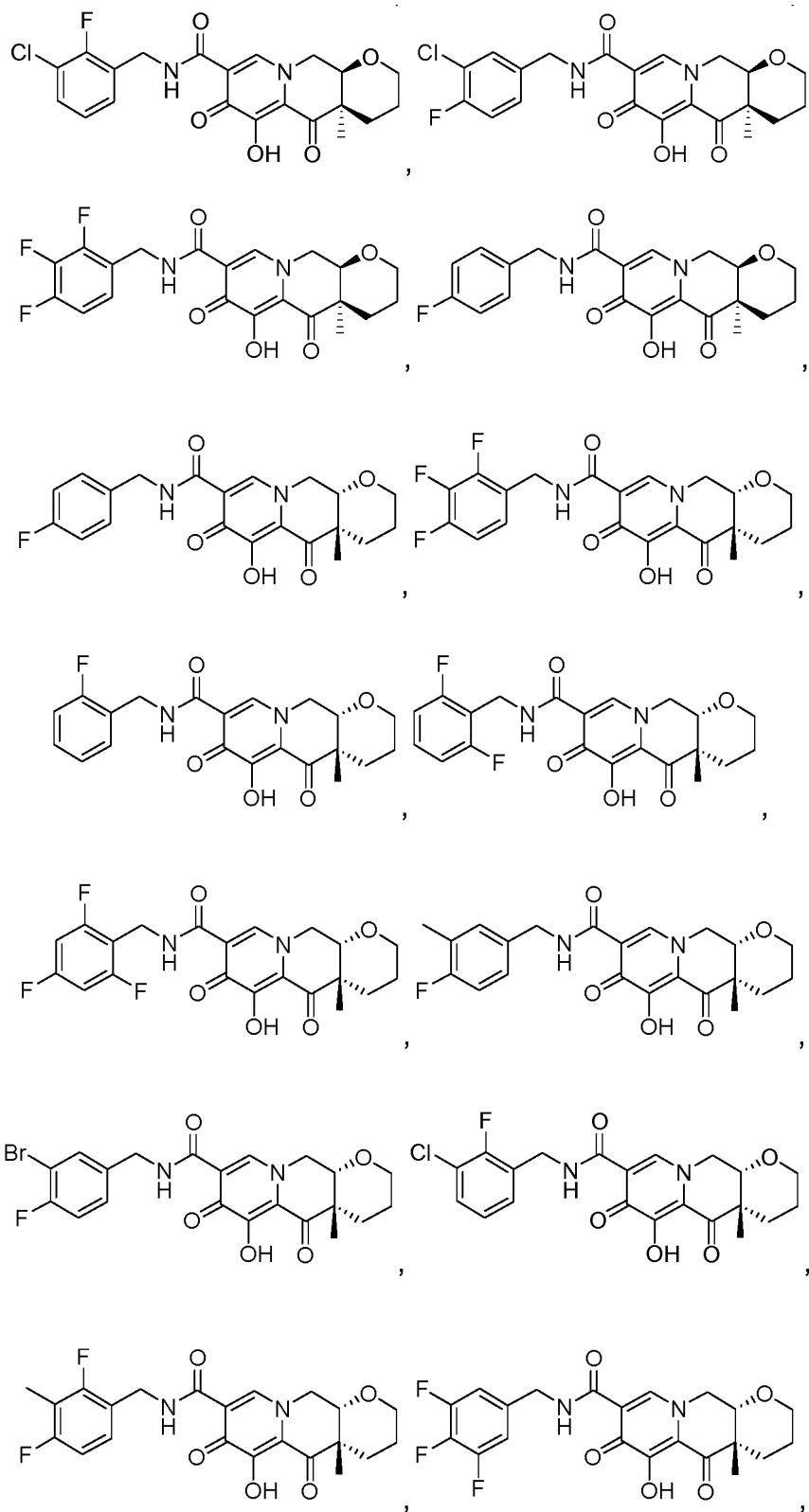
13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

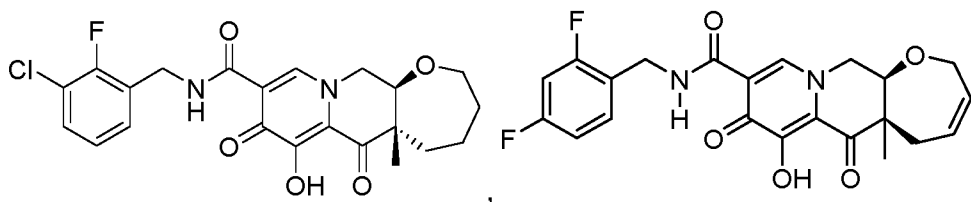
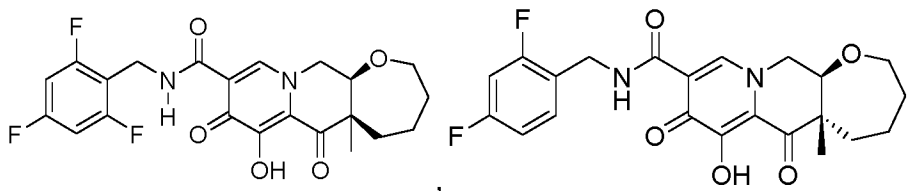
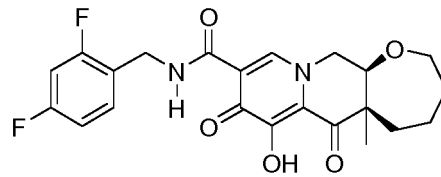
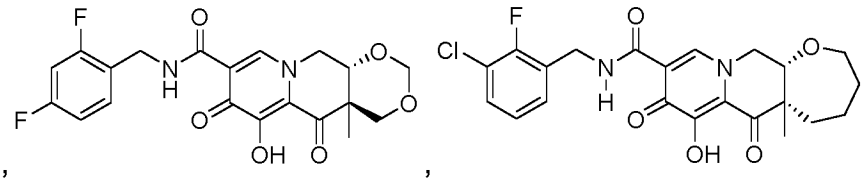
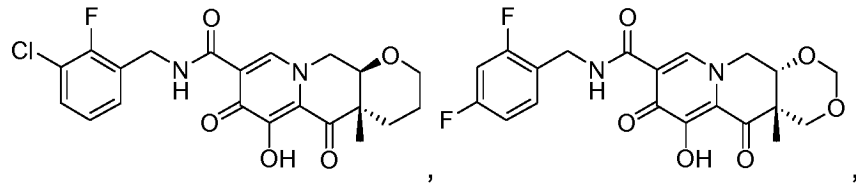
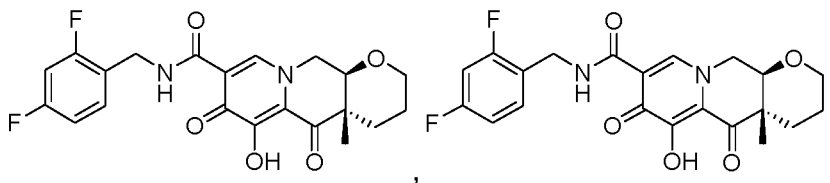
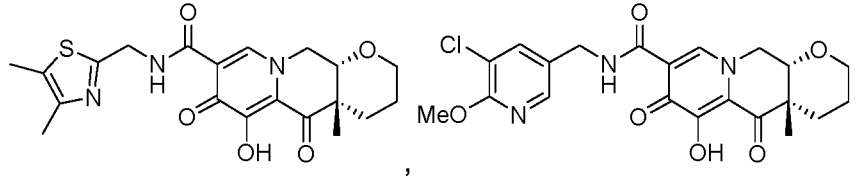
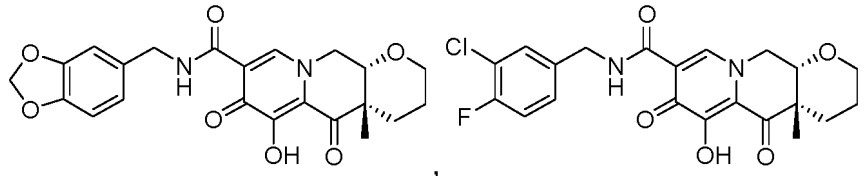
25



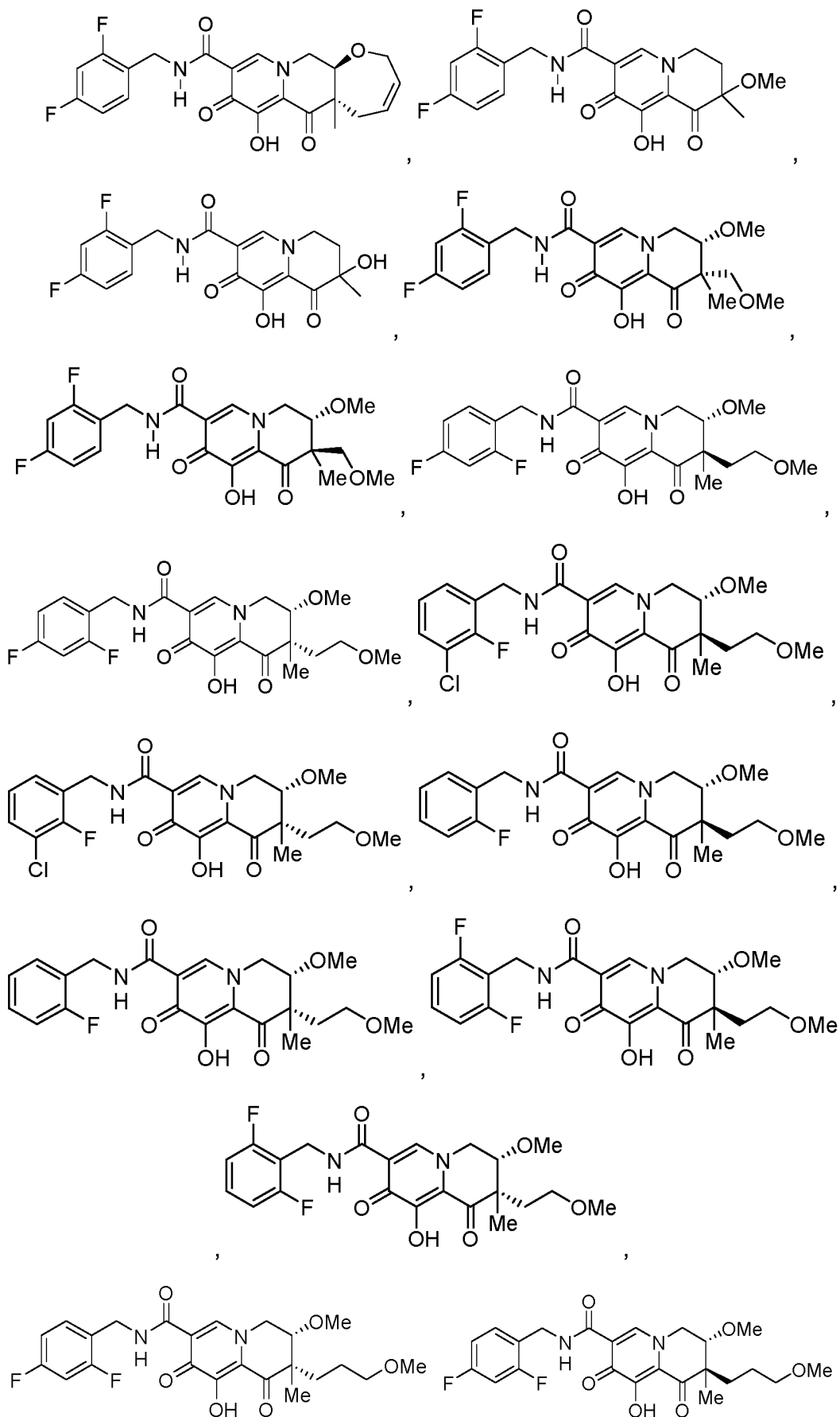
30

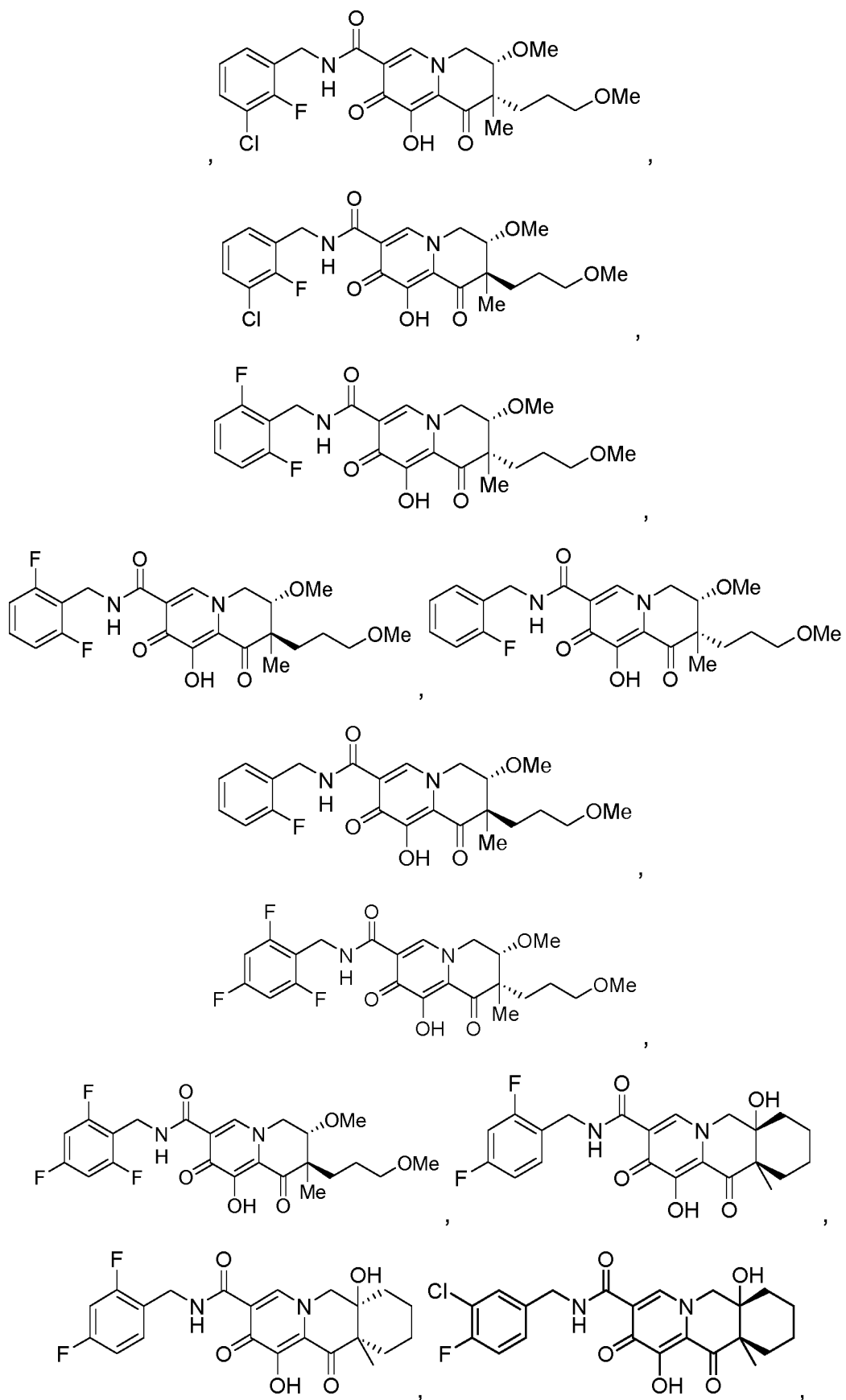




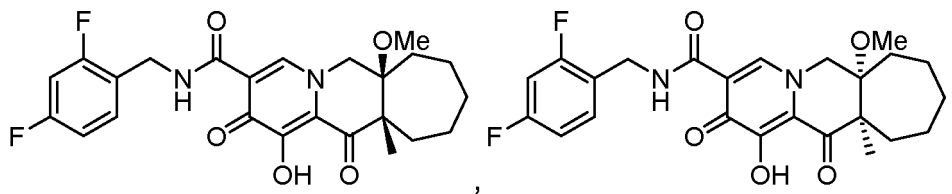
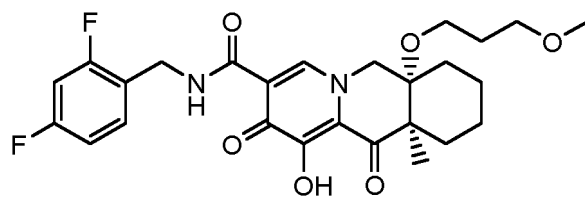
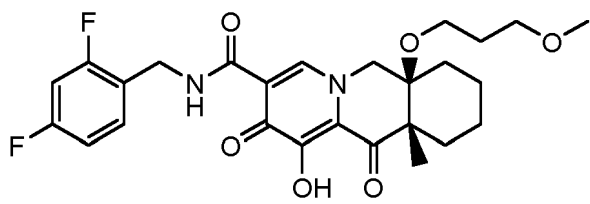
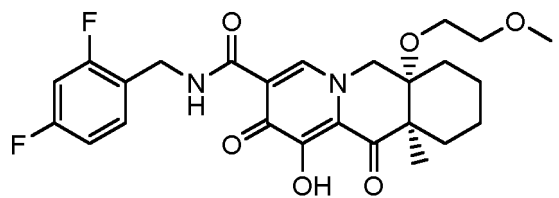
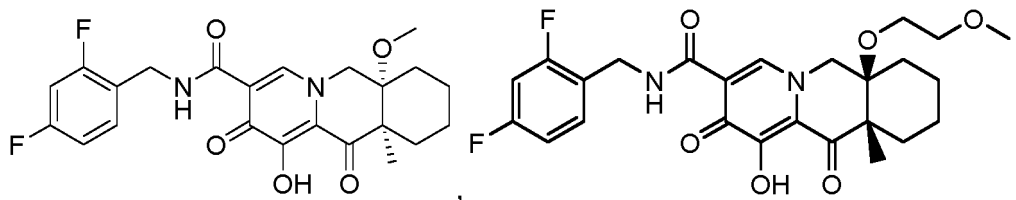
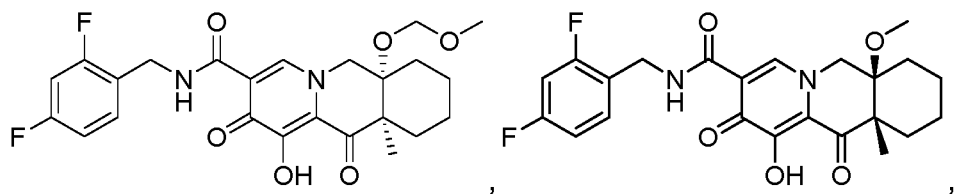


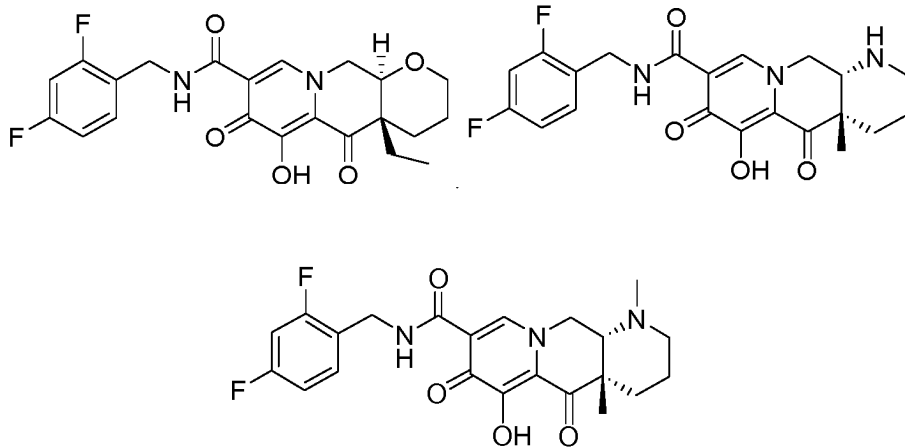












5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA.

15 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de, lamivudina, abacavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, emtricitabina, tenofovir, rilpivirina y lopinavir.

20 17. El compuesto para su uso de la reivindicación 15, comprendiendo el uso además administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de, abacavir, lamivudina, ritonavir y lopinavir.