

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 748**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/14** (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 333/20** (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)  
**C07D 333/50** (2006.01)  
**C07D 233/60** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 261/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2013 PCT/US2013/056052**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031784**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2013 E 13830584 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2888240**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de infecciones víricas por paramixovirus**

30 Prioridad:

**23.08.2012 US 201261692595 P**  
**18.09.2012 US 201261702646 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.08.2020**

73 Titular/es:

**JANSSEN BIOPHARMA, INC. (100.0%)**  
**260 E. Grand Avenue, 2nd Floor**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**WANG, GUANGYI;**  
**BEIGELMAN, LEONID;**  
**TRUONG, ANH;**  
**NAPOLITANO, CARMELA;**  
**ANDREOTTI, DANIELE y**  
**HE, HAIYING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 779 748 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

Compuestos para el tratamiento de infecciones víricas por paramixovirus

Antecedentes

Campo

- 5 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más particularmente, se describen en este documento nuevos compuestos antivíricos, junto con composiciones farmacéuticas, y métodos para sintetizarlos. Los compuestos encuentran uso en métodos para mitigar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus.

10 Las infecciones víricas respiratorias, incluidas infecciones víricas de las vías respiratorias superiores e inferiores, son la causa principal de muerte de millones de personas cada año. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores implican la nariz, los senos paranasales y/o la laringe. Las infecciones víricas de las vías respiratorias inferiores implican el sistema respiratorio debajo de las cuerdas vocales, incluida la tráquea, los bronquios principales y los pulmones. El virus sincicial respiratorio (RSV) es una causa frecuente de infecciones de las vías respiratorias. Hasta 60% de los bebés se infectan con RSV dentro del primer año de vida. Los niños y adultos

15 también se infectan con RSV, en donde a menudo se manifiesta como una infección de las vías respiratorias inferiores con posibles complicaciones de bronquiolitis. Las infecciones por RSV pueden ser particularmente graves en bebés y pacientes mayores. El RSV es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo clasificado dentro de la familia Paramixoviridae, que también incluye virus que causan enfermedad de Newcastle, paragripe, paperas, sarampión y moquillo canino.

- 20 El documento WO2011097607 se refiere a compuestos de esa descripción y a un método para tratar a seres humanos infectados con un virus que incluye varios virus respiratorios como miembros de la familia Paramixoviridae (virus sincicial respiratorio (RSV), metaneumovirus humano (HMPV), virus paragripal humano (HPIV), virus de sarampión y virus de paperas) con un compuesto de las fórmulas (1) a (19) de esa descripción.

Compendio

- 25 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos.

- 30 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en mitigar o tratar una infección por paramixovirus; o preferiblemente en donde el paramixovirus es un virus sincicial respiratorio humano.

- Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en inhibir la replicación de un paramixovirus; o preferiblemente en donde el
- 35 paramixovirus es un virus sincicial respiratorio humano.

El compuesto de Fórmula (Ic) encuentra uso en un método para mitigar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus que incluye administrar a un sujeto que padece una infección vírica por paramixovirus una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo antedicho, o una

40 composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo antedicho. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, en la fabricación de un medicamento para mitigar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. Las realizaciones descritas en este documento se refieren a compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, que se pueden usar para mitigar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. Por ejemplo, la infección vírica por paramixovirus puede ser causada por un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, a rubulavirus, un neumovirus (incluida una infección por el virus sincicial respiratorio), un metaneumovirus, virus Hendra, virus Nipah, sarampión, virus Sendai, paperas o virus paragripal humano (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4) y/o un metaneumovirus.

- Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior), o una
- 50 composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, en combinación con uno o más agentes descritos se pueden usar para administrar a un sujeto que padece una infección vírica.

Descripción detallada

La familia *Paramixoviridae* es una familia de virus de ARN monocatenario. Varios géneros de la familia *paramixoviridae* incluyen henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, neumovirus y metaneumovirus. Estos virus se pueden transmitir de una persona a otra mediante el contacto directo o cercano con gotitas respiratorias o fómites contaminados. Las especies de henipavirus incluyen virus Hendra y virus Nipah. Una especie de morbillivirus es el sarampión. Las especies de respirovirus incluyen el virus Sendai y los virus paragripales humanos 1 y 3; y las especies de rubulavirus incluyen el virus de paperas y los virus paragripales humanos 2 y 4. Una especie de metaneumovirus es el metaneumovirus humano.

El virus sincicial respiratorio humano (RSV), una especie de neumovirus, puede causar infecciones respiratorias, y se puede asociar con bronquiolitis y neumonía. Los síntomas de una infección por RSV incluyen tos, estornudos, secreción nasal, fiebre, disminución del apetito y estertores. El RSV es la causa más frecuente de bronquiolitis y neumonía en niños de un año de edad en todo el mundo, y puede ser la causa de traqueobronquitis en niños mayores y adultos. En los Estados Unidos, entre 75.000 y 125.000 bebés son hospitalizados cada año con RSV. Entre los adultos mayores de 65 años de edad, aproximadamente 14.000 muertes y 177.000 hospitalizaciones se han atribuido al RSV.

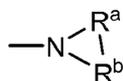
Las opciones de tratamiento para gente infectada con RSV actualmente son limitadas. Los antibióticos, usualmente recetados para tratar infecciones bacterianas, y los medicamentos de venta libre, no son eficaces para tratar RSV. En casos severos, se puede prescribir un broncodilatador nebulizado, como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, como los estertores. RespiGram® (RSV-IGIV, MedImmune, aprobado para niños mayores de 24 meses de edad con alto riesgo), Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños mayores de 24 meses de edad con alto riesgo) y Virzole® (ribavirina en aerosol, ICN pharmaceuticals) han sido aprobados para el tratamiento de RSV.

Los síntomas de sarampión incluyen fiebre, tos, secreción nasal, enrojecimiento ocular y un sarpullido generalizado. Algunas personas con sarampión pueden contraer neumonía, infecciones de oídos y bronquitis. Las paperas provocan inflamación de las glándulas salivales. Los síntomas de paperas incluyen fiebre, inapetencia y fatiga. Las personas a menudo son vacunadas contra sarampión y paperas mediante una vacuna MMR triple (sarampión, paperas y rubéola). El virus paragripal humano incluye cuatro tipos de serotipos y puede causar infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. El virus paragripal humano 1 (HPIV-1) puede asociarse con crup; el virus paragripal humano 3 (HPIV-3) puede asociarse con bronquiolitis y neumonía. Según el Centro Nacional de Epidemiología (Centers of Disease Control and Prevention o CDC), no hay vacunas contra el virus paragripal humano.

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término del presente documento, prevalecerán aquellas de esta sección a menos que se indique otra cosa.

Tal como se usa en este documento, cualquier grupo(s) "R" tal como, sin limitación, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>A</sup> representa sustituyentes que se pueden sujetar al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o insustituido. Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> de un grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> se indican como "tomados juntos", significa que están covalentemente enlazados entre sí para formar un anillo:



Siempre que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido" ese grupo podrá estar insustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describa como "insustituido o sustituido", si está sustituido, el sustituyente(s) podrá seleccionarse entre uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos individualmente y seleccionarse en forma independiente entre alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Tal como se usa en la presente invención, "C<sub>a</sub> a C<sub>b</sub>", en donde "a" y "b" son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alqueno o alquino, o al número de átomos de carbono en los átomos del anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heteroalilciclilo. Es decir, el alquilo, alqueno, alquino, el anillo(s) del cicloalquilo, el anillo(s) del cicloalqueno, el anillo(s) del arilo, el anillo(s) del heteroarilo o el anillo(s) del heteroalilciclilo pueden contener entre "a" y "b", inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen entre 1 y 4 carbonos, es decir, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Si no hay "a" y "b" designados con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heteroalilciclilo, se ha de asumir el intervalo más amplio en estas definiciones.

10 Tal como se emplea en este documento, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado totalmente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en este documento, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en un intervalo determinado; p. ej., "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e inclusive 20  
15 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" en donde no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño mediano que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo podría ser un alquilo inferior que tenga 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la  
20 cadena de alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido.

Tal como se emplea en este documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen alqueno, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alqueno puede estar insustituido o sustituido.

Tal como se emplea en este documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquino puede estar sustituido o insustituido.

30 Tal como se emplea en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado mono o multicíclico completamente saturado (sin dobles ni triples enlaces). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí en un modo condensado. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el anillo(s) o 3 a 8 átomos en el anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque sin limitación alguna, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

35 Tal como se emplea en este documento, "cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en por lo menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería "arilo," como se define en este documento). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en un modo condensado. Un grupo cicloalqueno puede estar sustituido o insustituido.

40 Tal como se emplea en este documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático carbocíclico (todo carbono) monocíclico o multicíclico (incluidos sistemas de anillos condensados en donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o insustituido.

50 Tal como se emplea en este documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico (un sistema de anillos con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado) que contiene/n uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto de carbono, incluidos, aunque sin limitarse a ello, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el anillo(s), 5 a 10 átomos en el anillo(s) o 5 a 6 átomos en el anillo(s). Asimismo, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos condensados en donde dos anillos, como por lo menos un anillo arilo y por lo menos un anillo heteroarilo, o por lo menos dos anillos heteroarilo, comparten por lo menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellos descritos en este documento y los siguientes: furano, furazán, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

5 Tal como se emplean en este documento, "heterociclilo" o "heteroalícicilo" se refieren a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclo puede opcionalmente contener uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, no obstante, que un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado no ocurra en todos los anillos. El heteroátomo(s) es un elemento distinto de carbono que incluye, aunque sin limitarse a ello, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede además contener una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, como para que la definición incluya oxo-sistemas y tio-sistemas tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos en un modo condensado. Además, cualquier nitrógeno en un heterociclilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalícicilos pueden estar insustituídos o sustituidos. Los ejemplos de dichos grupos "heterociclilo" o "heteroalícicilo" incluyen, entre otros, aquellos descritos en este documento, y los siguientes: 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiin, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 1,3-tiazinano, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina *N*-óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropiran, 4H-piran, tetrahidrotiopiran, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzocondensados (p. ej., bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilenodioxifenilo).

20 Tal como se emplean en este documento, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo alquilo alquileo inferior de un aralquilo puede estar sustituido o insustituido. Los ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

Tal como se emplean en este documento, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el grupo heteroarilo de heteroaralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos benzo-condensados.

30 Un "heteroalícicil(alquilo)" y "heterocicil(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíciclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterociclilo de un heteroalícicil(alquilo) pueden estar sustituidos o insustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

35 "Grupos alquileo inferior" son grupos de enlace -CH<sub>2</sub>- de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior con un sustituyente(s) mencionado en la definición de "sustituido".

40 Tal como se emplea en este documento, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo) como se define en este documento. Una lista no limitativa de alcoxis consiste en metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-metiletoxí (isopropoxi), *n*-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o insustituido.

45 Tal como se emplea en este documento, "acilo" se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo) conectado, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o insustituido.

Tal como se emplea en este documento, "acilalquilo" se refiere a un acilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen aril-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y heteroaril-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde *n* es un número entero en el intervalo de 1 a 6.

50 Tal como se emplea en este documento, "alcoxilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen alquil C<sub>1-4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde *n* es un número entero en el intervalo de 1 a 6.

Tal como se emplea en este documento, "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino opcionalmente sustituido conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. Los ejemplos incluyen H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde *n* es un número entero en el intervalo de 1 a 6.

55 Tal como se emplea en este documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxí. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen, entre otros,

2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o insustituido.

5 Tal como se emplea en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (p. ej., mono-haloalquilo, di-haloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cloro-fluoroalquilo, cloro-difluoroalquilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o insustituido.

10 Tal como se emplea en este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (p. ej., mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri haloalcoxi). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cloro-fluoroalquilo, cloro-difluoroalcoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en donde R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o insustituido.

15 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en donde R puede ser igual que como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO<sub>2</sub>R" en donde R puede ser igual que como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o insustituido.

20 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en donde R puede ser hidrógeno, un alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo), como se define en este documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o insustituido.

Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en donde R puede ser igual que como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o insustituidos.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en donde R puede ser igual que como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o insustituido.

25 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X<sup>3</sup>CSO<sub>2</sub>-" en donde cada X es un halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "X<sup>3</sup>CS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" en donde cada X es un halógeno, y R<sup>A</sup> hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo).

El término "amino" tal como se emplea en este documento se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.

30 Tal como se emplea en este documento, el término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

El término "azido", tal como se emplea en este documento, se refiere a un grupo -N<sub>3</sub>.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-CNS".

35 Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo C=O.

40 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en donde R<sup>A</sup> y R<sub>B</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" en donde R y R<sup>A</sup> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

45 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en donde R<sup>A</sup> y R<sub>B</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo,

heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

5 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en donde R y R<sup>A</sup> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

10 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)-N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en donde R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

15 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-" en donde R y R<sub>A</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

20 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en donde R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o insustituido.

25 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en donde R y R<sub>A</sub> pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicliil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o insustituido.

30 La expresión "átomo de halógeno" o el término "halógeno", tal como se emplean en este documento, significan uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, como flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se emplea en este documento, "-----" indica un enlace sencillo o doble, a menos que se aclare otra cosa.

Si no se aclaran los números de sustituyentes (p. ej., haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o distintos halógenos. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" puede incluir uno o más de los mismos o distintos grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

Tal como se emplean en esta memoria, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas conocidas, o la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (ver, Biochem. 11:942-944 (1972)).

35 Tal como se emplea en este documento, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos estándar como no estándar), incluidos, entre otros, α-aminoácidos, β-aminoácidos, γ-aminoácidos y δ-aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, entre otros, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. Tal como se emplea en este documento, "aminoácido" también incluye aminoácidos en donde el grupo ácido carboxílico de la cadena principal se ha convertido a un grupo éster.

45 Las expresiones "grupo protector" y "grupos protectores", tal como se emplean en este documento, se refieren a cualquier átomo o grupos de átomos que se añaden a una molécula con el fin de prevenir que grupos existentes en la molécula se sometan a reacciones químicas indeseadas. Los ejemplos de restos de grupos protectores se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973. El resto del grupo protector se puede seleccionar de manera tal que sea estable a determinadas condiciones de reacción y fácilmente extraíble en una etapa conveniente usando metodología conocida en la técnica. Una lista no limitativa de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (p. ej., t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (p. ej., benciloxicarbonilo); éter metílico sustituido (p. ej., metoximetil éter); éter etílico sustituido; un éter bencilico sustituido; tetrahidropiraniil éter; sililos (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (p. ej., benzoato éster); carbonatos (p. ej., metoximetilcarbonato); sulfonatos (p. ej., tosilato o mesilato); cetal acíclico (p. ej., dimetil acetal); cetales cíclicos (p. ej., 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, y aquellos descritos en este

documento); acetal acíclico; acetal cíclico (p. ej., aquellos descritos en este documento); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (p. ej., 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano); ortoésteres (p. ej., aquellos descritos en este documento) y grupos triarilmetilo (p. ej., tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y aquellos descritos en este documento).

- 5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación importante a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener sometiendo a reacción un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrofálico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas pueden también obtenerse sometiendo a reacción un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener sometiendo a reacción un compuesto con una base para formar una sal tal como sal de amonio, una sal de metal alcalino, como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, como sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> alquilamina, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

15 La expresión "que comprende" se interpreta como sinónimo de las frases "que tiene por lo menos" o "que incluye por lo menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, la expresión "que comprende" significa que el proceso incluye por lo menos las etapas mencionadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, la expresión "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede también incluir características o componentes adicionales.

20 Con respecto al uso de prácticamente cualquier forma plural y/o singular, los expertos en la técnica pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea conveniente para el contexto y/o la aplicación. Las distintas permutas singular/plural pueden exponerse expresamente en este documento para fines de claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. Un solo procesador u otra unidad pueden cumplir funciones de varios artículos mencionados en las reivindicaciones. El solo hecho de que se mencionen ciertas medidas en reivindicaciones mutuamente diferentes no indica que no se pueda usar una combinación de estas medidas con fines beneficiosos.

25 Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en este documento que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser en forma independiente de configuración R o configuración S o una mezcla de estas. Por lo tanto, los compuestos provistos en este documento pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, una mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Asimismo, se ha de entender que, en cualquier compuesto descrito en este documento que tenga uno o más dobles enlaces que generen isómeros geométricos que se puedan definir como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una de sus mezclas.

30 Asimismo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se tiene como fin incluir todas las formas tautoméricas.

Se ha de entender que si los compuestos descritos en este documento tienen valencias sin rellenar, entonces las valencias se han de rellenar con hidrógenos o sus isótopos, p, ej., hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

35 Se ha de entender que los compuestos descritos en este documento se pueden marcar en forma isotópica. La sustitución con isótopos tales como deuterio pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, como por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requerimientos de dosis más bajas. Cada elemento químico representado en la estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede describirse explícitamente o se puede entender que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que un átomo de hidrógeno pueda estar presente, el átomo de hidrógeno podrá ser cualquier isótopo de hidrógeno, entre otros hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en este documento a un compuesto abarca todas las posibles formas isotópicas a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

40 Se ha de entender que los métodos y combinaciones descritos en este documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfismos, que incluyen las diferentes ordenaciones de empaque de cristales de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento existen en formas solventadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen o bien cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se pueden formar durante el proceso de cristalización con disolventes

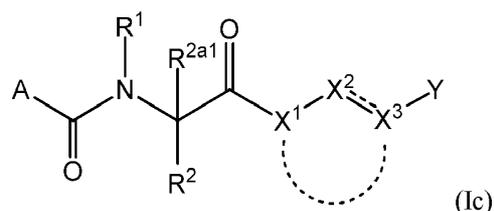
farmacéuticamente aceptables como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos provistos en este documento pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos de la presente invención.

- 5 Si se da a conocer un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor interviniente entre el límite superior e inferior del intervalo, está abarcado dentro de las realizaciones.

Compuestos

Fórmula (Ic)

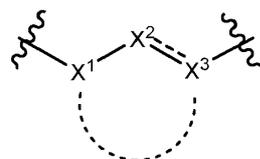
- 10 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene la estructura:



en donde:

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno en forma independiente C (carbono), N (nitrógeno) u O (oxígeno);

la línea de puntos entre X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> de



- 15 indica un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, uniendo X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> entre sí, con la salvedad que las valencias de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se satisfacen con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no están cargados;

- 20 A se puede seleccionar entre un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-2</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; Y se puede seleccionar entre un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido; R<sup>2</sup> y R<sup>2a1</sup> se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están sujetos, se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R<sup>2a1</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; en donde, cuando un grupo se sustituye, el grupo está sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, hidroxilo, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amonio monosustituido y un grupo amino disustituido.

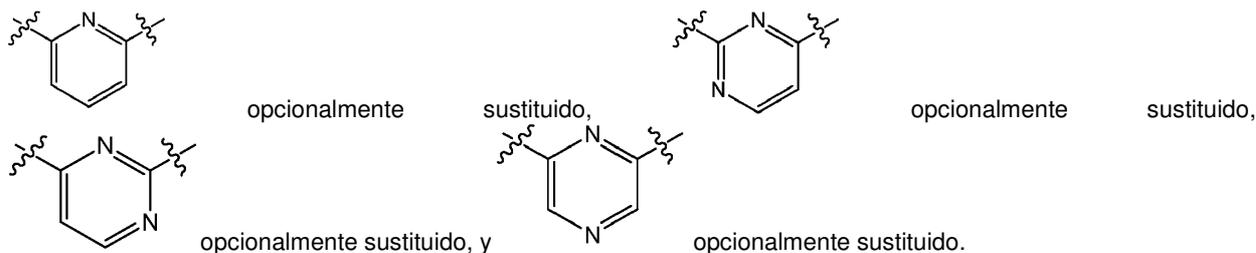
- 40 En algunas realizaciones, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> pueden ser en forma independiente C (carbono), N (nitrógeno) u O (oxígeno), y forman un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido uniendo entre sí X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup>; con la salvedad que las valencias de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> pueden satisfacerse en forma independiente con un sustituyente seleccionado entre hidrógeno y un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no están cargados. En algunas realizaciones, las

valencias de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> pueden satisfacerse cada una en forma independiente con un sustituyente seleccionado entre hidrógeno y un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido (como CH<sub>3</sub>).

En algunas realizaciones, las valencias de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se pueden satisfacer en forma independiente con hidrógeno o metilo.

- 5 En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), X<sup>1</sup> puede ser C, X<sup>2</sup> puede ser N y X<sup>3</sup> puede ser C. En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), X<sup>1</sup> puede ser C, X<sup>2</sup> puede ser N y X<sup>3</sup> puede ser C

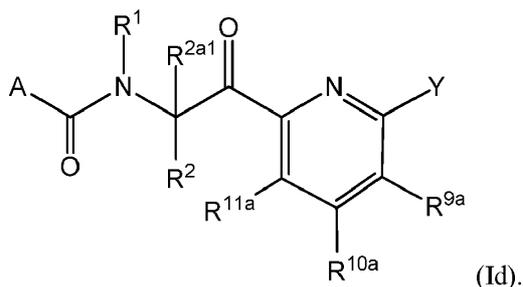
En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), cuando X<sup>1</sup> puede ser C, X<sup>2</sup> puede ser N y X<sup>3</sup> puede ser C, el anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido se puede seleccionar entre un



En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), X<sup>1</sup> puede ser N, X<sup>2</sup> puede ser N y X<sup>3</sup> puede ser C. En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), cuando X<sup>1</sup> puede ser N, X<sup>2</sup> puede ser N y X<sup>3</sup> puede ser C.

Fórmula (Id)

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic) se puede representar con la Fórmula (Id):



15 en donde R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> se pueden seleccionar cada uno en forma independiente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, amino, amino monosustituido, amino di-sustituido, halo(alquilo C<sub>1-8</sub>) y un C-carboxi opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> puede ser un alcoxi C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>9a</sup> puede ser un alcoxi C<sub>1-4</sub>, y R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> pueden ser ambos hidrógeno; o en donde R<sup>9a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, amino monosustituido y amino disustituido; o en donde R<sup>10a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, halo(alquilo C<sub>1-8</sub>) y un C-carboxi opcionalmente sustituido; o donde R<sup>11a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido.

35 En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), tanto R<sup>2</sup> como R<sup>2a1</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2a1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido. Incluso en otras realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2a1</sup> puede ser alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido. Incluso en otras realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2a1</sup> puede ser aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2a1</sup> puede ser un alcoxialquilo,

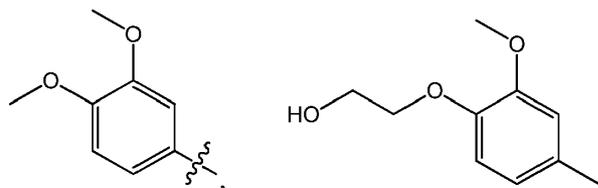
un aminoalquilo o un hidroxialquilo. En otras realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2a1</sup> puede ser hidroxilo. Incluso en otras realizaciones de Fórmula (Ic), como Fórmula (Id), R<sup>2a1</sup> puede ser hidrógeno, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden unir con los átomos a lo que están sujetos para formar un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirrolidinilo) o un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piperidinilo).

5

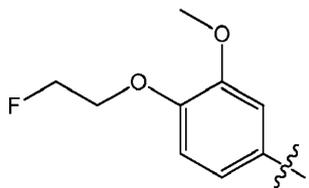
En algunas realizaciones, A puede estar sustituido. En otras realizaciones, A puede estar insustituido.

En algunas realizaciones, A puede ser un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido. Por ejemplo, A puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un fenilo para-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un fenilo orto-sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un fenilo di-sustituido. Por ejemplo, A puede ser un fenilo 3,4-sustituido, como

10



y



15

En algunas realizaciones, A puede ser un fenilo sustituido, que está sustituido con 3 sustituyentes más. En otras realizaciones, A puede ser fenilo insustituido. En algunas realizaciones, A puede ser naftilo opcionalmente sustituido.

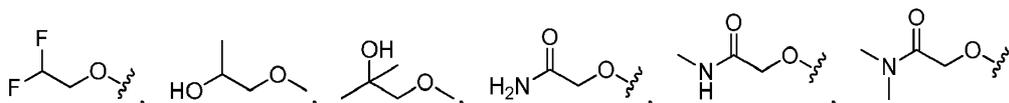
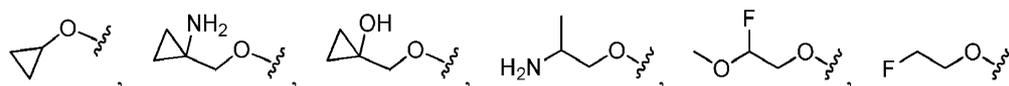
En algunas realizaciones y sin limitación, A puede ser un fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi opcionalmente sustituido, nitro, amino, amino monosustituido, amina disustituida, sulfenilo, alquioxialquilo, arilo, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico y aminoalquilo. En algunas realizaciones, el alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido puede además sustituirse, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, C-carboxi, C-amido, amino, mono-alquil amina, di-alquil amina y un aminoácido. En algunas realizaciones, el haloalcoxi opcionalmente sustituido puede además sustituirse, por ejemplo, con un alcoxi C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, el heteroarilo opcionalmente sustituido puede además sustituirse con un alquilo C<sub>1-4</sub>.

20

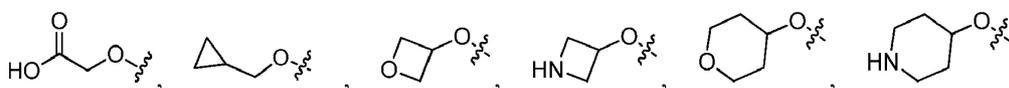
25

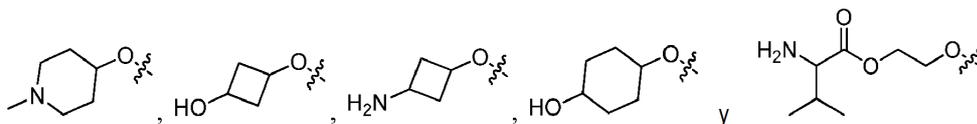
Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo, etilo, propilo (n-propilo e iso-propilo), butilo (n-butilo, iso-butilo y t-butilo), hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi (n-propoxi e iso-propoxi), butoxi (n-butoxi, iso-butoxi y t-butoxi), fenoxi, bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, N,N-di-metil-amina, N,N-di-etil-amina, N-metil-N-etil-amina, N-metil-amino, N-etil-amino, amino, alquiltio (como CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-), fenilo, imidazol, morfolinilo, pirazol, pirrolidinilo, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinona, pirimidina, pirazina, 1,2,4-oxadiazol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-morfolinilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-triazol, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-imidazol,

30

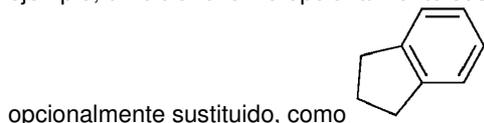


35





5 En algunas realizaciones, A puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos adecuados de cicloalquilos opcionalmente sustituidos incluyen, entre otros, un ciclohexilo opcionalmente sustituido y un cicloheptilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, A puede ser un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un ciclohexenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un cicloalquenilo bicíclico

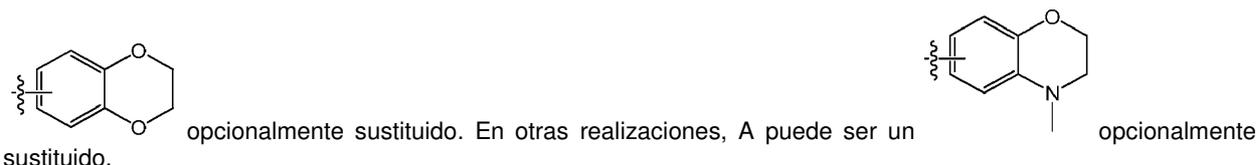


En algunas realizaciones, A puede ser un aril C<sub>6-10</sub> (alquilo C<sub>1-2</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un bencilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, A puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un heteroarilo de 5 miembros monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, A puede ser un heteroarilo de 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones, el heteroarilo opcionalmente sustituido se puede seleccionar entre un imidazol opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido, un furano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, una piridina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida, una quinolona opcionalmente sustituida, un imidazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido y un isoxazol opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser tiofeno opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, A puede ser un tiazol opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones, A puede ser una piridina opcionalmente sustituida. Incluso en otras realizaciones, A puede ser una pirimidina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, A puede ser una pirazina opcionalmente sustituida. En otras realizaciones, A puede ser un imidazol opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, A puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A puede ser un



Incluso en otras realizaciones, A puede ser un opcionalmente sustituido.

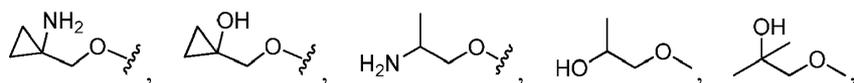
30 En algunas realizaciones, A puede estar sustituido con uno o más R<sup>A</sup>. En algunas realizaciones, puede estar presente un R<sup>A</sup>. En algunas realizaciones, pueden estar presentes dos R<sup>A</sup>. En algunas realizaciones, pueden estar presentes tres R<sup>A</sup>. En algunas realizaciones, pueden estar presentes cuatro R<sup>A</sup> o más. Cuando están presentes dos o más R<sup>A</sup>, dos o más R<sup>A</sup> pueden ser iguales o dos o más R<sup>A</sup> pueden ser diferentes. En algunas realizaciones, por lo menos dos R<sup>A</sup> pueden ser iguales. En algunas realizaciones, por lo menos dos R<sup>A</sup> pueden ser diferentes. En algunas realizaciones, todos los R<sup>A</sup> pueden ser iguales. En otras realizaciones, todos los R<sup>A</sup> pueden ser diferentes.

35 En algunas realizaciones, R<sup>A</sup> se puede seleccionar en forma independiente entre un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo, hidroxilo, un alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, haloalquilo, un haloalcoxi opcionalmente sustituido, nitro, amino, amino monosustituido, amina disustituida, sulfenilo, alquioxialquilo, arilo, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico y aminoalquilo. En algunas realizaciones, el alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido puede además estar sustituido, por ejemplo, con un sustituyente seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, C-carboxilo, C-amido, amino, mono-alquilamina, di-  
40 alquilamina y un aminoácido. En algunas realizaciones, el haloalcoxi opcionalmente sustituido puede además estar

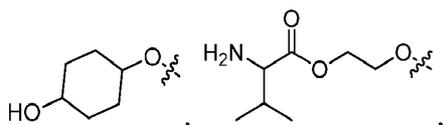
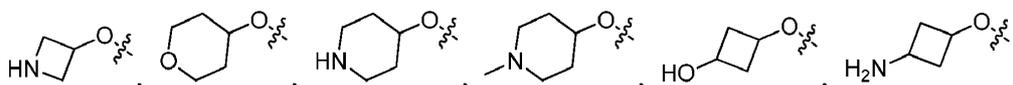
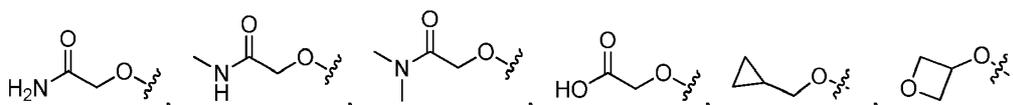
sustituido, por ejemplo, con un alcoxi C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, el heteroarilo opcionalmente sustituido puede además sustituirse, por ejemplo, con un alquilo C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser un alquilo, como metilo, etilo, propilo (n-propilo e iso-propilo) y/o butilo (n-butilo, iso-butilo y t-butilo).

- 5 En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser un alcoxi opcionalmente sustituido, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi (n-propoxi e iso-propoxi), butoxi (n-butoxi, iso-butoxi y t-butoxi), fenoxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OH,

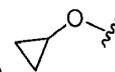


10



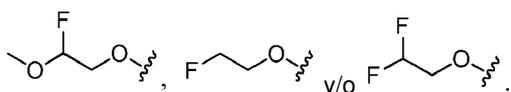
15

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-morfolinilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-triazol, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-imidazol y/o



En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser haloalquilo, por ejemplo, trifluorometilo.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser un haloalcoxi opcionalmente sustituido, por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi,



20

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser halógeno, por ejemplo, cloro, bromo y/o fluoro.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser amino, una amina monosustituida o una amina disustituida. Por ejemplo, R<sup>A</sup> puede ser N,N-di-metil-amina, N,N-di-etil-amina, N-metil-N-etil-amina, N-metil-amino, N-etil-amino y/o amino.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser hidroxilo.

25

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser alquiltio, por ejemplo etiltio.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser aminoalquilo, como -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>).

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser alcoxialquilo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser aminoalquilo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y/o -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)H.

30

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, como un imidazol opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida y/o un 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido.

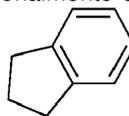
5 En algunas realizaciones, cada R<sup>A</sup> puede ser heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un pirrolidinilo opcionalmente sustituido, un piperidinilo opcionalmente sustituido, un morfolinilo opcionalmente sustituido y/o una pirrolidinona opcionalmente sustituida.

10 En algunas realizaciones, Y puede ser un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un fenilo para-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un fenilo orto-sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un fenilo disustituido, por ejemplo un fenilo di-halo sustituido. Por ejemplo, los fenilos di-halo sustituidos incluyen, aunque sin limitarse a ello,



En algunas realizaciones, Y puede ser un fenilo sustituido, que se sustituye con 3 sustituyentes más. En otras realizaciones, Y puede ser fenilo insustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un naftilo sustituido. En otras realizaciones, Y puede ser un naftilo insustituido.

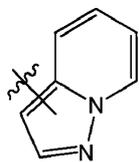
15 En algunas realizaciones, Y puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., un ciclohexilo opcionalmente sustituido y un cicloheptilo opcionalmente sustituido). Incluso en otras realizaciones, Y puede ser un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un ciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, Y puede



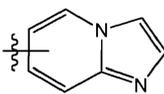
ser un cicloalquenilo bicíclico opcionalmente sustituido, como

20 En algunas realizaciones, Y puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y se puede seleccionar entre un imidazol opcionalmente sustituido, un furano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida, una piridina opcionalmente sustituida, un pirazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido y un isoxazol opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un heteroarilo monocíclico sustituido, incluidos aquellos descritos en este documento. En algunas realizaciones, Y puede ser un heteroarilo monocíclico insustituido, incluidos aquellos descritos en este documento.

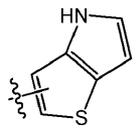
30 En algunas realizaciones, Y puede ser heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y se puede seleccionar entre un benzotiofeno opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, una quinolina opcionalmente sustituida, una isoquinolina opcionalmente sustituida, un benzooxazol opcionalmente sustituido, un benzoisoxazol opcionalmente sustituido, un benzoisotiazol opcionalmente sustituido, un benzotiazol opcionalmente sustituido, un 1H-indazol opcionalmente sustituido y un 2H-indazol opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y se puede seleccionar entre un



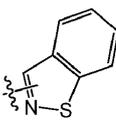
opcionalmente sustituido,



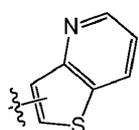
opcionalmente sustituido,



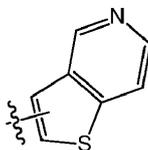
opcionalmente sustituido,



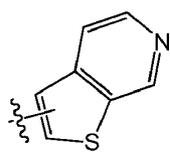
opcionalmente sustituido,



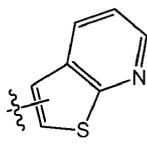
35 opcionalmente sustituido,



opcionalmente sustituido,

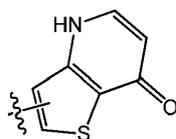


opcionalmente sustituido, y

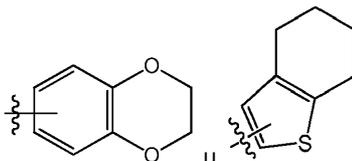


En algunas realizaciones, Y puede ser un heteroarilo bicíclico sustituido, incluidos aquellos descritos en este documento. En algunas realizaciones, Y puede ser un heteroarilo bicíclico insustituido, incluidos aquellos descritos en este documento.

- 5 En algunas realizaciones, Y puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otra realización, Y puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Y puede ser un

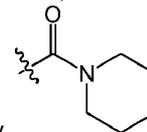


opcionalmente sustituido,



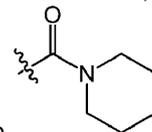
u opcionalmente sustituido.

- 10 Cuando Y se sustituye, Y puede estar sustituido con uno o más  $R^B$ . En algunas realizaciones, cada  $R^B$  se puede seleccionar en forma independiente entre ciano, halógeno, un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-4}$  insustituido, un alquinilo  $C_{2-4}$  insustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcóxialquilo, haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi, un acilo insustituido, un -C-carboxi opcionalmente sustituido, un -C-amido



opcionalmente sustituido, sulfonilo, carbonilo, amino, amina mono-sustituida, amina di-sustituida y

- 15 En algunas realizaciones, cuando Y es un fenilo opcionalmente sustituido, el fenilo puede sustituirse 1, 2, 3 o más veces con ciano, halógeno, un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-4}$  insustituido, un alquinilo  $C_{2-4}$  insustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  (como  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ), haloalcoxi (como  $OCF_3$ ), un acilo opcionalmente sustituido, un -C-carboxi opcionalmente sustituido, un -C-amido



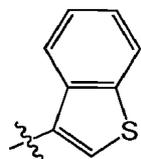
- 20 opcionalmente sustituido, sulfonilo, amino, mono-alquil  $C_{1-4}$  amina, di-alquil  $C_{1-4}$  amina y/o

En otras realizaciones, cuando Y es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, el heteroarilo monocíclico puede estar sustituido 1, 2, 3 o más veces con halo, un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido y/o un acilo insustituido. Incluso en otras realizaciones, cuando Y es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, el heteroarilo bicíclico puede estar sustituido 1, 2, 3 o más veces con halo, un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo bicíclico puede estar sustituido 1, 2, 3 o más veces con halo, un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , un acilo insustituido, carbonilo, ciano, amino, mono-alquil  $C_{1-4}$  amina y/o di-alquil  $C_{1-4}$  amina.

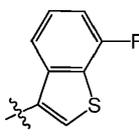
- 25

En algunas realizaciones, Y puede ser un benzotiofeno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un benzotiofeno sustituido. En otras realizaciones, Y puede ser un benzotiofeno insustituido. En algunas realizaciones, el benzotiofeno puede estar sustituido con uno o más de los siguientes: halógeno (como fluoro, cloro y/o bromo), carbonilo, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $NH_2$  y/o amina monosustituida. Por ejemplo, el benzotiofeno puede ser

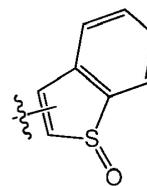
- 30

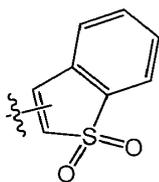


opcionalmente sustituido, tal como



opcionalmente sustituido,





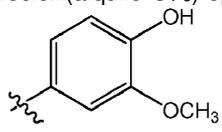
opcionalmente sustituido, y

En algunas realizaciones, Y puede ser un benzofurano opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones, Y puede ser un indol opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y puede ser un indol sustituido. En algunas realizaciones, el indol puede sustituirse 1, 2, 3 o más veces con fenilo (sustituido o insustituido), alquilo C<sub>1-4</sub> y/o halo. En otras realizaciones, Y puede ser un indol insustituido.

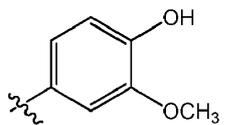
10 En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más alquilos C<sub>1-4</sub> insustituídos. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más hidroxis. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más fenilos opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más alcoxis. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más acilo. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más aminos, aminos monosustituídos o aminos disustituídos. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más haloalquilos. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más haloalcoxis. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más C-carboxi. En algunas realizaciones, Y puede estar sustituido con uno o más C-amido.

15 En algunas realizaciones, cuando X<sup>1</sup> es NR<sup>3a1</sup>, X<sup>2-----</sup>X<sup>3</sup> es N=CR<sup>4</sup>, Y es un indolilo opcionalmente sustituido, entonces R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, ciano, un alquilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un acilalquilo opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi(alquilo) opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, haloalquilo, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquil C<sub>3-6</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido.



20 En algunas realizaciones, cuando X<sup>1</sup> es NR<sup>3a1</sup>, X<sup>2-----</sup>X<sup>3</sup> es N=CR<sup>4</sup>, Y es

25 entonces R<sup>4</sup> se selecciona entre ciano, halo(alquilo C<sub>1-8</sub>), un acilalquilo opcionalmente sustituido, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi(alquilo) opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquil C<sub>3-6</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Y no puede ser indolilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, Y no puede ser



30

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> no puede ser metilo. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> no puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) se puede seleccionar entre los siguientes compuestos: 2400, 2401, 4304, 4305, 4306, 4307, 4308, 4309, 4310, 4311, 4312, 4313 y 4314.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) se puede seleccionar entre los siguientes compuestos: 1200, 1202, 1204, 1209, 1211, 1213, 1214, 1216, 1217, 1220, 1221, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1255, 1256, 1257, 1258, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1340, 1341, 1343, 1344, 1345, 1346, 1359, 1360, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1501, 1502, 40 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1824, 1825, 1826, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833,

1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1900, 1901, 1902, 1903, 2100, 2101, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2504, 2506, 2507, 2508, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2613, 2615, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2624, 2626, 2627, 2638, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2654, 3302, 3800, 3903, 4002, 4201, 4202, 4203, 4204, 4205, 4206, 4207, 4208, 4209, 4210, 4212 y 4216.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) se puede seleccionar entre los siguientes compuestos: 840, 1201, 1219, 1222 y 3401, 3900 y 4303.

#### Composiciones farmacéuticas

10 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos.

15 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en este documento con otros componentes químicos, como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas pueden también obtenerse sometiendo a reacción compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas en general se adaptarán a la ruta de administración específica de destino.

20 La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto ni causa daño o lesiones apreciables a un animal al que se le administra la composición de destino.

25 Tal como se emplea en este documento, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto a las células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, dimetil sulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

30 Tal como se emplea en este documento, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable pero que puede ser necesario o deseable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, un diluyente se puede usar para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para fabricación y /o administración. Puede ser también un líquido para disolución de un fármaco que se ha de administrar por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una disolución tamponada acuosa tal como, sin limitación, disolución salina tamponada con fosfato que imita el pH y la isotonicidad de la sangre humana.

35 Tal como se emplea en este documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia esencialmente inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes o sus combinaciones. La formulación correcta depende de la ruta de administración elegida. Las técnicas para formulación y administración de los compuestos descritos en este documento se conocen en el campo.

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden preparar en un modo conocido en sí mismo, p. ej., por medios convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, trituración, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o procedimientos para formación de comprimidos. A su vez, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito final. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

50 Existen en el campo múltiples técnicas para administrar un compuesto, entre ellas, administración oral, rectal, pulmonar, tópica, en aerosol, inyección y parenteral, incluidas inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal e intraocular.

Uno puede además administrar el compuesto en un modo local en lugar de sistémico, por ejemplo, mediante inyección o implante del compuesto directamente en el área afectada, a menudo en una formulación de depósito o liberación sostenida. Asimismo, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas se dirigen a

un órgano y son absorbidos selectivamente por dicho órgano. Por ejemplo, puede ser conveniente la administración intranasal o pulmonar para atacar una infección respiratoria.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede, por ejemplo, comprender un papel de metal o plástico, como un envase blíster. El envase o el dispositivo dispensador pueden estar acompañados de instrucciones de administración. El envase o el dispensador pueden también estar acompañados de un aviso asociado con el recipiente en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleje la aprobación por parte del organismo de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration) para medicamentos de venta con receta, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en este documento formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, disponerse en un recipiente apropiado y etiquetarse para tratamiento de una afección indicada.

#### 15 Métodos de uso

Se describe en este documento una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable) para uso en un método para mitigar, tratar y/o prevenir una infección vírica por paramixovirus.

20 Los compuestos descritos encuentran uso en un método para inhibir la replicación vírica de un paramixovirus, que puede comprender poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior).

25 Los compuestos descritos encuentran uso en un método para poner en contacto una célula infectada con un paramixovirus, que puede comprender poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior).

En algunas realizaciones, la infección por paramixovirus es una infección del virus sincicial respiratorio humano.

30 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para tratar y/o mitigar una infección por el virus sincicial respiratorio. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para prevenir una infección por el virus sincicial respiratorio. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para inhibir la replicación del virus sincicial respiratorio. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para inhibir el complejo de polimerasa del RSV.

45 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden utilizar para tratar y/o mitigar una infección por el virus Hendra y/o infección por el virus Nipah. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden utilizar para prevenir una infección por virus Hendra y/o una infección por virus Nipah. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden utilizar para inhibir la replicación del virus Hendra y/o del virus Nipah. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en





En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para tratar y/o mitigar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debido a una infección por RSV y/o infección por el virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden utilizar para tratar y/o mitigar neumonía debido a una infección RSV y/o una infección por el virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden utilizar para tratar y/o aliviar crup debido a una infección por RSV y/o infección causada por el virus paragripal humano 1 (HPIV-1).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para tratar y/o mitigar debido a fiebre, tos, secreción nasal, enrojecimiento ocular, sarpullido generalizado, neumonía, infección de oído y/o bronquitis a causa de sarampión. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar y/o mitigar debido a inflamación de las glándulas salivales, fiebre, inapetencia y/o fatiga debido a paperas.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior) se pueden usar para prevenir una infección por el virus paragripal humano. En algunas realizaciones, la infección por el virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 1 (HPIV-1). En otras realizaciones, la infección por el virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 2 (HPIV-2). En otras realizaciones, la infección por el virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En otras realizaciones, la infección por el virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 4 (HPIV-4). En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden usar para tratar y/o mitigar uno o más subtipos de virus paragripales humanos. Por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o para tratar HPIV-1 y/o HPIV-3.

Uno o más compuestos de Fórmula (Ic) o su sal farmacéuticamente aceptable, y/o que se pueden usar para tratar, mitigar y/o prevenir una infección vírica por paramixovirus pueden ser un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, provista en cualquiera de las realizaciones descritas en los párrafos entre los encabezados "Compuestos" y "Composiciones farmacéuticas".

Tal como se emplea en este documento, el término "prevenir" significa reducir la eficiencia de una replicación vírica y/o inhibir una replicación vírica hasta un grado mayor en un sujeto que recibe el compuesto en comparación con un sujeto que no recibe el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen administración profiláctica a un sujeto que ha estado expuesto a un agente infeccioso, como un paramixovirus (p. ej., RSV).

Tal como se emplean en este documento, los términos "tratar," "tratamiento," "terapéutico" y "terapia" no necesariamente significan la cura total ni la erradicación de la enfermedad o afección. Cualquier mitigación de signos o síntomas indeseados de una enfermedad o afección, hasta cualquier grado, se puede considerar tratamiento y/o terapia. Asimismo, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o aspecto del sujeto, y que pueden afectar positivamente uno o más síntomas o aspectos de la enfermedad y a la vez tener efectos en otros aspectos de la enfermedad o en sistemas no relacionados que podrían considerarse indeseables.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que produce la respuesta medicinal o biológica indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, tratar, aliviar o mitigar uno o más síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se ha de tratar. Esta respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye alivio de signos o síntomas de la enfermedad que se esté tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad del experto en la técnica, en vista de la descripción provista en este documento. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en este documento requerida como dosis dependerá de la ruta de administración, el tipo de animal, incluidos seres humanos, que se esté tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en el campo de la medicina.

Se conocen en la técnica distintos indicadores para determinar la efectividad de un método para tratar una infección vírica, como un paramixovirus. Ejemplos de indicadores incluyen, aunque sin limitarse a ello, una reducción en la carga vírica, una reducción en la replicación vírica, una reducción en ARN vírico, una reducción en el tiempo hasta la seroconversión (virus indetectable en suero del paciente), una reducción en la morbilidad en desenlaces clínicos y/u otros indicadores de respuesta de enfermedad.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, es una cantidad que es eficaz para reducir titulaciones víricas hasta niveles esencialmente indetectables o muy bajos, por ejemplo, hasta aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000, hasta aproximadamente 500 a aproximadamente 1000, o hasta aproximadamente 100 a aproximadamente 500 copias de genoma/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior. Por ejemplo, si la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, y nuevamente después de completar el esquema de tratamiento con el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior (por ejemplo, 1 semana después de la finalización). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, puede ser una cantidad eficaz para reducir la carga vírica por 2x, 5x, 10x, 100x, 1000x o más, o para reducir aproximadamente 100 copias de genoma/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, es una cantidad que es eficaz para lograr una reducción en la titulación vírica en el suero del sujeto en el intervalo de aproximadamente 1,5-log a aproximadamente una reducción de 2,5 log, aproximadamente 3-log a aproximadamente a 4-log, o más de aproximadamente 5-log en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior. Por ejemplo, si la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, y nuevamente después de completar el esquema de tratamiento con el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior (por ejemplo, 1 semana después de la finalización).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, puede resultar en por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más de reducción de replicación de un paramixovirus en relación a niveles pre-tratamiento en un sujeto, según lo determinado después de finalizar el esquema de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después de finalizarlo). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, puede resultar en una reducción de la replicación de un paramixovirus en relación a niveles pre-tratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces, o aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, pueden resultar en una reducción de replicación de paramixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log, 3 log a 3,5 log o 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del paramixovirus en comparación con la reducción de un paramixovirus lograda con ribavirina (Virazole®), o se puede lograr la misma reducción que con terapia de ribavirina (Virazole®) en un período de tiempo más corto, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción lograda después de seis meses de terapia con ribavirina (Virazole®).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, es una cantidad que es eficaz para lograr una respuesta vírica sostenida, por ejemplo, no se encuentra paramixovirus detectable o se encuentra prácticamente no detectable (p. ej., menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del sujeto por un período de por lo menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, por lo menos aproximadamente dos meses, por lo menos aproximadamente tres meses, por lo menos aproximadamente cuatro meses, por lo menos aproximadamente cinco meses o por lo menos aproximadamente seis meses después de cesar la terapia.

Después de un período de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", tal como se emplea en este documento, se refiere a una cepa vírica que exhibe una respuesta demorada, reducida y/o nula a un agente(s) terapéutico. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente se puede reducir a un grado menor comparado con la cantidad en la reducción de la carga vírica exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar a un sujeto infectado con RSV que es resistente a uno o más agentes diferentes anti-RSV (por ejemplo, ribavirina). En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de RSV resistentes se demora cuando los sujetos se tratan con un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, en comparación con el desarrollo de cepas de RSV resistentes a otros fármacos para RSV.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, pueden reducir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección vírica de RSV en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones tratados con ribavirina. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos tratados con un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, que experimenta complicaciones puede ser 10% , 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90% menos en comparación con sujetos tratados con ribavirina.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden usar en combinación con uno o más agentes actualmente utilizados en un estándar de cuidado convencional para tratar RSV. Por ejemplo, el agente adicional puede ser ribavirina, palivizumab y RSV-IGIV. Para el tratamiento de RSV, los agentes adicionales incluyen, entre otros, ALN-RSV01 (Anlilam Pharmaceuticals), ALN-RSV01 de segunda generación (Anlilam Pharmaceuticals), CG-100 (Clarassance), STP-92 (Sirnaomics), iKT-041 (Inhibikase), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxi)butil]bencimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-one), RFI-641 ((4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoiil)-fenilamino]-(1,3,5)triazin-2-ilamino]-bifenil-2,2"-ácido disulfónico)), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-3-il)-urea), MDT-637 ((4Z)-2-metilsulfanil-4-[(E)-3-tiofen-2-ilprop-2-enilideno]-1,3-tiazol-5-ona), BTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-ciclopropil-6-[4-[(2-fenilbenzoil)amino]benzoil]-4,5-dihidrothieno[3,2-d][1]benzazepina-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534 y Medi-557.

En la terapia combinada, los agentes adicionales se pueden administrar en cantidades que se ha demostrado que son eficaces para esos agentes adicionales. Dichas cantidades se conocen en la técnica; en forma alternativa, pueden derivar de estudios de carga o replicación vírica usando los parámetros para "cantidad eficaz" expuestos anteriormente. En forma alternativa, la cantidad utilizada puede ser inferior a la cantidad de monoterapia eficaz para dichos agentes adicionales. Por ejemplo, la cantidad utilizada podría estar entre 90% y 5% de dicha cantidad, p. ej., 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% o 5%, o valores intermedios entre esos puntos.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar con uno o más agentes adicionales juntos en una sola composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar en una composición farmacéutica, y por lo menos uno de los agentes adicionales se puede administrar en una segunda composición farmacéutica. Si hay por lo menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales puede estar en una primera composición farmacéutica que incluya un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, y por lo menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

El orden de administración de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, con uno o más agentes adicionales puede variar. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar antes que todos los agentes adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar antes que por lo menos un agente adicional. Incluso en otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar en forma concomitante con uno o más agentes adicionales. Incluso en otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar después de la administración de por lo menos un agente adicional. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, se pueden administrar después de la administración de todos los agentes adicionales.

Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza con "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes adicionales" (en lo sucesivo denominado el "párrafo que introduce combinaciones"), incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, puede ser una reducción en la cantidad o cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo que introduce combinaciones (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables) que es eficaz para tratar una enfermedad descrita en la presente invención (por ejemplo, RSV), en comparación con la cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico cuando se administran uno o más compuestos descritos en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, sin un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, puede ser menor comparada con la cantidad del compuesto descrito en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente

aceptables, necesaria para lograr la misma reducción de la carga vírica cuando se administran como monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, es que el uso de dos o más compuestos que  
5 tienen diferente mecanismo de acción pueden crear una barrera superior al desarrollo de cepas víricas resistentes comparada con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, pueden incluir poca o ninguna resistencia cruzada  
10 entre un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); diferentes rutas para eliminación de un compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); poca o ninguna toxicidad superpuesta entre un  
15 compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); poco o ningún efecto significativo sobre el citocromo P450; y/o poca o ninguna interacción farmacocinética entre el compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que introduce combinaciones, incluidas sus sales y profármacos  
20 farmacéuticamente aceptables).

Como será obvio para el experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil a administrar y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad del cuadro y la especie mamífera que se ha de tratar, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el cual se emplean estos compuestos. El  
25 experto en la técnica puede determinar los niveles de administración eficaces, es decir, el nivel de dosis necesario para lograr el resultado deseado, usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Alternativamente, las administraciones se pueden basar y calcular sobre el área superficial del paciente, como entenderá el experto en la técnica. Si bien la dosis exacta será determinada en una base fármaco por fármaco, en la  
30 mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosis. El esquema de dosis diario para un paciente adulto humano puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, p. ej., 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola dosis o una serie de dos o más administradas en el curso de uno o más días, según sea necesario para el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán por un período de terapia continua, por ejemplo una semana o más,  
35 o durante meses o años.

En casos en los que se han establecido dosis humanas para los compuestos para al menos alguna afección, se pueden usar esas mismas dosis o dosis que estén entre aproximadamente 0,1% y 500%, más preferiblemente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosis humana establecida. Si no se establece ninguna dosis humana, como sería el caso de composiciones farmacéuticas recién descubiertas, se puede inferir una dosis humana adecuada de  
40 valores ED<sub>50</sub> o ID<sub>50</sub>, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se pueden calcular como la base libre. Como comprenderá el experto en la técnica, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente invención en cantidades que excedan, o incluso excedan en gran medida, el  
45 intervalo de dosis preferido anteriormente mencionado con el fin de tratar en forma eficaz y agresiva enfermedades o afecciones particularmente agresivas.

La cantidad de dosis y el intervalo se pueden ajustar en forma individual para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para  
50 lograr la MEC dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. No obstante, se pueden emplear ensayos o bioensayos HPLC para determinar las concentraciones en el plasma. Los intervalos de dosis también se pueden determinar usando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse usando un esquema que mantenga los niveles en el plasma por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente 30-90% y lo más preferiblemente 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz  
55 del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en el plasma.

Se ha de observar que el médico debería saber cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico también sabría ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuese la adecuada (toxicidad excluyente). La magnitud de una dosis

administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se ha de tratar y con la ruta de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse en parte por métodos de evaluación pronóstico estándar. Además, la dosis y tal vez la frecuencia de la dosis variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable a aquel analizado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

Se pueden evaluar la eficacia y la toxicidad de los compuestos descritos en este documento usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, se puede establecer determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, como una línea celular mamífera, y preferiblemente humana. Los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer utilizando varios métodos reconocidos, como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia se puede guiar por el estado de la técnica a fin de escoger el modelo, la dosis, la ruta de administración y/o el esquema adecuados.

### Síntesis

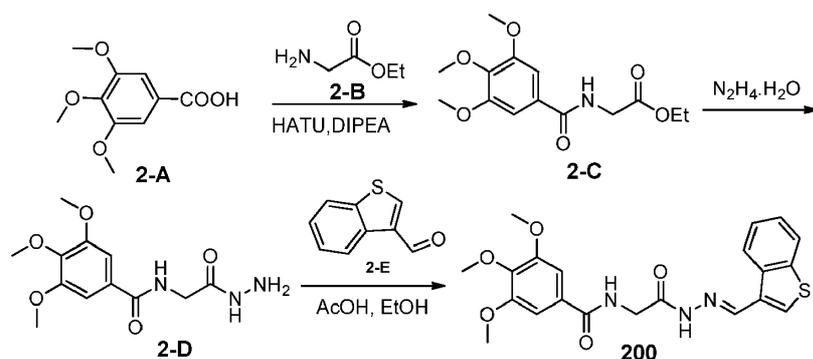
Los compuestos de Fórmula (Ic) y aquellos descritos en este documento se pueden preparar de diversas formas. Algunos compuestos de Fórmula (Ic) se pueden obtener comercialmente y/o prepararse utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Las rutas sintéticas generales para los compuestos de Fórmula (Ic) y algunos ejemplos de materiales de partida utilizados para sintetizar los compuestos de Fórmula (Ic) se muestran y describen en este documento. Las rutas exhibidas y descritas en este documento son ilustrativas solamente y no tienen como fin ni deben interpretarse como limitativas del alcance de las reivindicaciones en modo alguno. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas alternativas en base a las descripciones del presente documento; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

### Ejemplos

Se describen realizaciones adicionales en más detalle en los siguientes ejemplos, que no tienen como fin limitar en absoluto el alcance de las reivindicaciones.

#### Ejemplo de referencia 2

##### Preparación del compuesto 200



A una disolución de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (**2-A**) (2,0 g, 9,43 mmol) en DCM (60 ml) se le añadieron HATU (5,4 g, 14,2 mmol) y DIPEA (5,0 g, 38,76 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió glicina etil éster (**2-B**) (19,7 g, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante otras 15 h. La mezcla se lavó con agua y se recogió la capa orgánica. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 20/1 a 5/1) para dar **2-C** en la forma de un sólido blanco (1,5 g, 53,6%). +ESI-MS:m/z 297,9 [M+H]<sup>+</sup>.

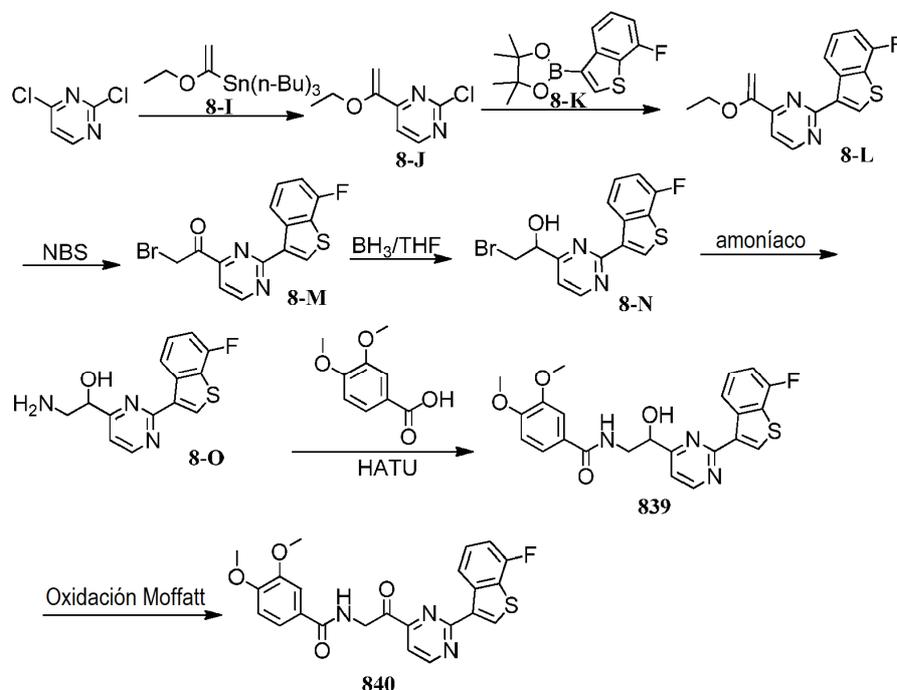
A una disolución de **2-C** (1,54 g, 5,20 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se le añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (2,59 g, 80,9 mmol), la mezcla se agitó a 80°C durante 15 h. Luego la mezcla se dejó enfriar hasta TA y se formó un precipitado blanco en la disolución. El precipitado se filtró y se lavó con EtOH (20 ml) para dar **2-D** en la forma de un producto blanco (1,2 g, 81,6%). +ESI-MS:m/z 283,9 [M+H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **2-D** (200 mg, 0,71 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se le añadieron benzo[b]tiofeno-3-carbaldehído (**2-E**) (150 mg, 0,92 mmol) y AcOH (0,1 ml), la mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. Luego la mezcla

se dejó enfriar hasta TA y se formó un precipitado blanco en la disolución. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc para dar el compuesto **200** en la forma de un sólido blanco (118 mg, 38,9%). +ESI-MS:m/z 428,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8-1

Preparación de los compuestos 839 y 840



5

A una disolución agitada de 2,4-dicloropirimidina (10 g, 1,0 eq), KF (12,9 g, 4,0 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,5 g) en 100 ml de DMF seca se le añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (**8-I**) (25,4 g, 1,05 eq), y la mezcla se agitó a 85°C en N<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con MTBE. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se concentró, se purificó por gel de sílice (PE/EA: 100/1 a 50/1) para dar 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirimidina (**8-J**) (10 g, 80% rendimiento) en la forma de un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61-8,60 (s, 1H), 7,57-7,56 (s, 1H), 5,73-5,72 (s, 1H), 4,58-4,57 (s, 1H), 4,00-3,94 (c, 2H), 1,45-1,42 (t, 3H).

A una disolución agitada de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirimidina (**8-J**) (2 g, 1,0 eq), KF (2,5 g, 4,0 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,2 g) en 20 ml de DMF seca se le añadió 2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**8-K**) (3,3 g, 1,1 eq), y la mezcla se agitó a 85°C en N<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con MTBE. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se concentró y se purificó en gel de sílice (PE/EA: 100/1 a 50/1) para dar 2,2 g de 4-(1-etoxivinil)-2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)pirimidina (**8-L**) (67% rendimiento) en la forma de un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93-8,90 (d, 1H), 8,84-8,83 (d, 1H), 8,64-8,63 (s, 1H), 7,55-7,54 (d, 1H), 7,47-7,46 (t, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,84-5,83 (d, 1H), 4,59-4,58 (d, 1H), 4,03-3,98 (t, 2H), 1,48-1,41 (c, 3H).

A una disolución agitada de 4-(1-etoxivinil)-2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)pirimidina (**8-L**) (1,2 g, 1,0 eq) en 8 ml de THF y 3 ml de agua se le añadió NBS (0,75 g, 1,05 eq) a 0°C en porciones, después de esta adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EA. El extracto orgánico combinado se purificó por gel de sílice para dar 1,0 g de 2-bromo-1-(2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)pirimidin-4-il)etanona (**8-M**) (70% rendimiento) en la forma de un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12-9,11 (d, 1H), 8,88-8,87 (d, 1H), 8,74-8,73 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 4,88 (s, 1H).

A una mezcla de 2-bromo-1-(2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)pirimidin-4-il)etanona (**8-M**) (1 g, 1,0 eq) en THF seco a -20°C en N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota 1,0M BH<sub>3</sub>/THF (2,85 ml, 1,0 eq), después de esta adición, la mezcla se agitó a -20°C durante 30 min y se dejó calentar hasta 0°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con MeOH, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 2-bromo-1-(2-(7-fluorobenzo[b]tiófen-3-il)pirimidin-4-il)etanol bruto (**8-N**) (1 g, 100%) en la forma de un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88-8,87 (d, 1H), 8,82-8,79 (d, 1H), 8,65-8,64 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,42-7,40 (d, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,08-5,04 (a, 1H), 4,15-4,10 (c, 1H), 3,97-3,93 (c, 1H), 3,68-3,66 (a, 1H).

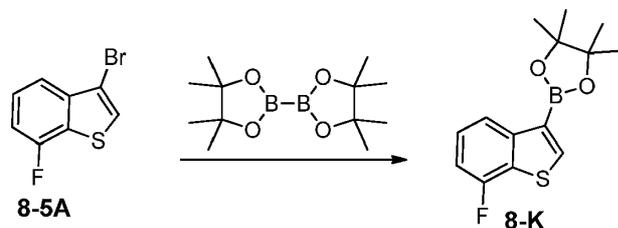
Una mezcla de 2-bromo-1-(2-(7-fluorobenzo[*b*]tiofen-3-il)pirimidin-4-il)etanona (**8-N**) (0,4 g, 1,0 eq) en 8 ml de EtOH y 8 ml de amoníaco acuoso en un tubo sellado se calentó hasta 100°C durante 5 h. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en EA, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 2-amino-1-(2-(7-fluorobenzo[*b*] tiofen-3-il)pirimidin-4-il)etanol bruto (**8-O**) (0,3 g, 92%) en la forma de un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,98-8,71 (m, 3H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,37-7,33 (a, 1H), 5,78-5,72 (s, 1H), 4,63-4,58 (a, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H).

Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (0,189 g, 1,2 eq) y HATU (0,427 g, 1,3 eq), DIPEA (0,199 g, 2,0 eq) en DMF se agitó a TA durante 10 min, luego se añadió 2-amino-1-(2-(7-fluorobenzo[*b*]tiofen-3-il)pirimidin-4-il)etanol (**8-O**) (0,25 g, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a TA durante otras 2 h, después se trató con NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por gel de sílice para dar N-(2-(2-(7-fluorobenzo[*b*]tiofen-3-il)pirimidin-4-il)-2-hidroxietil)-3,4-dimetoxi-benzamida (compuesto **839**) (0,25 g, 51%) en la forma de un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 454,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Una disolución agitada de piridina anhidra (12,5 mg, 1,2 eq) en DMSO anhidro (0,2 ml) enfriada con un baño de hielo (10 °C) en argón se trató con TFA (9 mg, 0,6 eq). Después de la adición, la disolución de TFA/piridina se calentó hasta TA y se añadió (con jeringa) muy lentamente a una disolución agitada de N-(2-(2-(7-fluorobenzo[*b*]tiofen-3-il)pirimidin-4-il)-2-hidroxietil)-3,4-dimetoxi-benzamida (**839**) (60 mg, 1,0 eq) y DCC (81,8 mg, 3,0 eq) en DMSO anhidro (0,5 ml) enfriada con agua fría (~10°C) en argón. La mezcla se agitó a TA (22-24 °C) bajo argón durante 18 h y luego se enfrió con agua fría (~10°C). La reacción enfriada se inactivó lentamente con agua (1 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. El producto bruto aislado se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **840** (6 mg, 9,9%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,28-9,26 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,95-8,93 (d, 1H), 8,87-8,86 (t, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,57-7,52 (d, 1H), 7,51-7,50 (s, 1H), 7,42-7,37 (t, 1H), 7,08-7,04 (d, 1H), 5,07-5,05 (d, 1H), 3,83-3,81 (d, 6H).

#### Ejemplo de referencia 8-4

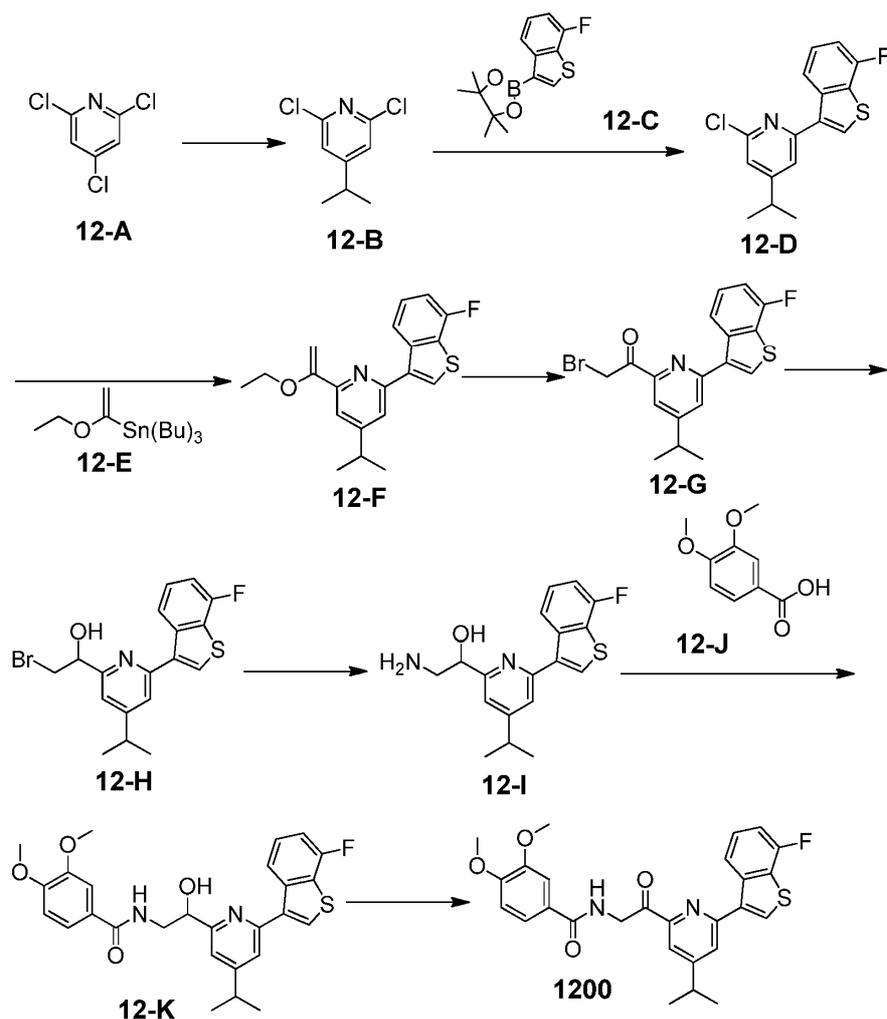
Preparación del compuesto 8-K



Un matraz de 250 ml con una varilla agitadora magnética bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se cargó con **8-5A** (4,6 g, 20 mmol), octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10 g, 40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (160 mg, 1 mol%), KOAc (8,0 g, 80 mmol) y DMF seca (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 h a 100 °C y luego se añadieron 50 ml agua y 50 ml EA. La capa orgánica se separó y se mantuvo, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los volátiles se eliminaron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE) proporcionó **8-K** en la forma de un aceite (5,6 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,34 (dt, *J* = 5,2, 7,9 Hz, 1H), 7,05 -6,98 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

#### Ejemplo 12

Preparación del compuesto 1200



5 A una mezcla de **12-A** (3,65 g, 20 mmol) en NMP:THF(2 ml/20 ml), se le añadió  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (622 mg, 2 mmol). La disolución se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente  $i\text{-PrMgCl}$  (20 ml, 2N) a  $0^\circ\text{C}$ . La disolución se agitó durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$ . La disolución se extrajo con EA, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró para dar **12-B** bruto en la forma de un sólido incoloro (2,4 g, 63,5%). +ESI-MS: m/z 190,1 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una mezcla de **12-B** (1 g, 5,29 mmol) y **12-C** (1,03 g, 5,29 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (420 mg, 0,529 mmol) y disolución recién preparada de KF (2,57 g en 10 ml de agua). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a  $70^\circ\text{C}$  usando un baño de aceite durante 8 h. La disolución de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y se separó de la capa de agua. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-D** en la forma de un sólido incoloro (0,5 g, 31%). +ESI-MS: m/z 306,0 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una mezcla de **12-D** (900 mg, 2,95 mmol), **12-E** (1,07 g, 2,95 mmol) y KF (0,684 g, 11,8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (228 mg, 0,295 mmol). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a  $70^\circ\text{C}$  usando un baño de aceite durante 8 h. La disolución de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar **12-F** bruto (1 g). +ESI-MS: m/z 342,1 [M +H]<sup>+</sup>.

20 Una mezcla de **12-F** (1 g, 2,9 mmol) y NBS (516 mg, 2,9 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La disolución se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , seguida de salmuera. La disolución se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para dar **12-G** bruto (1 g). +ESI-MS: m/z 392,0 [M +H]<sup>+</sup>.

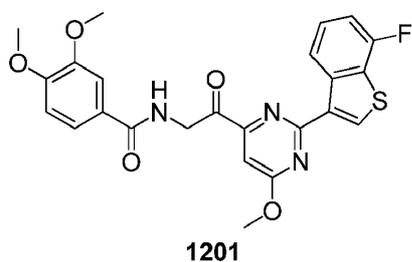
A una disolución de **12-G** (1 g, 2,55 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (193 mg, 5,1 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó por adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar **12-H** (200 mg, 20%). +ESI-MS: m/z 394,0 [M +H]<sup>+</sup>.

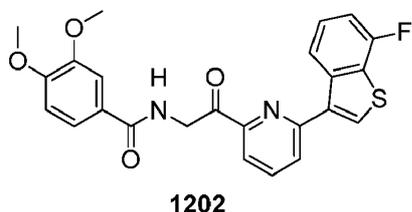
5 Una mezcla de **12-H** (200 mg, 0,50 mmol) y  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$  saturado (1 ml/5 ml) en un tubo sellado se calentó a 70°C durante 6 h. La disolución se eliminó a presión reducida para dar **12-I** bruto (160 mg, 90,0%), que se usó en la etapa siguiente directamente sin purificación. +ESI-MS: m/z 331,1 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una disolución de **12-J** (65 mg, 0,363 mmol), HATU (172 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (117 mg, 0,909 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió **12-I** (100 mg 0,303 mmol) a 25°C. La disolución se agitó durante 10 h a TA. La disolución se diluyó con disolución 1,0 N de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (40 ml x 2) y se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-K** (100 mg, 67,1%). +ESI-MS: m/z 495,1 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una mezcla de **12-K** (100 mg, 0,203 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DMP (517 mg, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó usando una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por Pre-HPLC(FA) para dar el compuesto **1200** en la forma de un sólido blanco (30 mg, 30%). +ESI-MS: m/z 493,0 [M +H]<sup>+</sup>.



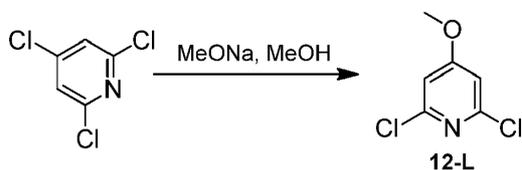
El compuesto **1201** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 4-cloro-2-yodo-6-metoxipirimidina como el material de partida. El compuesto **1201** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 482,9 [M +H]<sup>+</sup>.



20 El compuesto **1202** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2,6-dicloropiridina como el material de partida. El compuesto **1202** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 450. 9 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 12-1

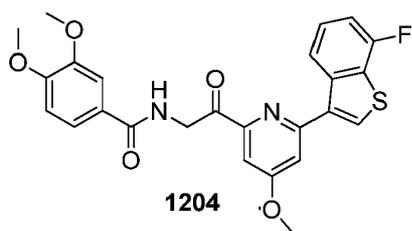
25 Preparación del compuesto 12-L



30 A una disolución de 2,4,6-tricloropiridina (6,5 g, 36 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se le añadió MeONa (2,9 g, 54 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La reacción se inactivó con hielo seco, y la mezcla se filtró. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en EA. La mezcla se lavó con agua, y las capas orgánicas se secaron sobre  $\text{NaSO}_4$ . El disolvente se concentró para dar **12-L** (4,2 g, 67%).

### Ejemplo 12-1a

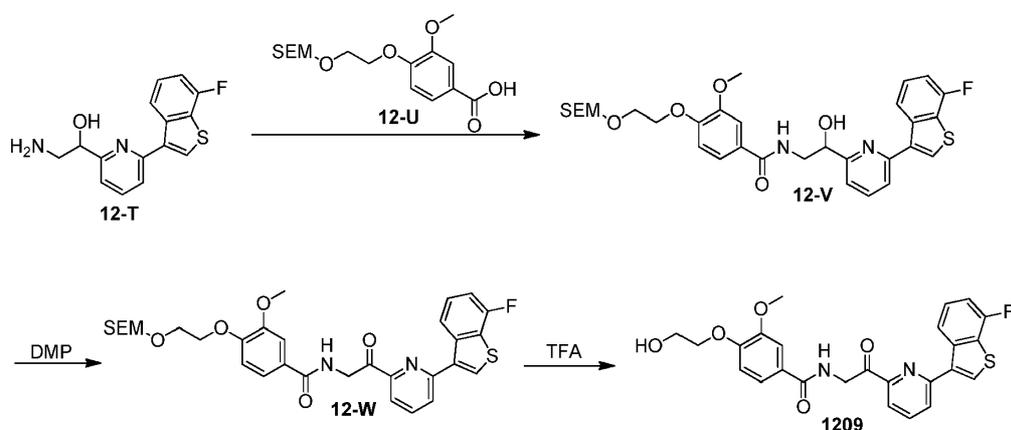
Preparación del compuesto 1204



El compuesto **1204** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-L** como el material de partida. El compuesto **1204** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. Compuesto **1204**: +ESI-MS: m/z 496,1 [M +H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 12-4

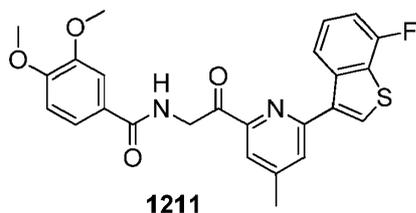
Preparación del compuesto 1209



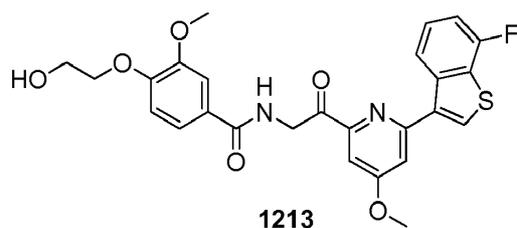
10 El compuesto **12-U** (170 mg, 0,5 mmol), **12-T** (140 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (1 mmol) se disolvieron en DMF (15 ml). Se añadió HATU (380 mg, 1 mmol) a la disolución. Después de 15-30 min., la reacción se completó, y se añadió disolución saturada de NaCl (100 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3×10 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con disolución 2N de HCl, disolución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/PE (1/1) para dar **12-V** en la forma de un sólido blanco (240 mg, 80 %). +ESI-MS: m/z 613,2 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una disolución agitada de **12-V** (240 mg, 0,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió DMP (426 mg, 1,0 mmol), la mezcla se agitó a TA hasta que se consumió por completo el material de partida. La mezcla se concentró para dar un residuo. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA) proporcionó **12-W** en la forma de un sólido (185 mg, 75%). +ESI-MS: m/z 611,2 [M +H]<sup>+</sup>.

20 A **12-W** (185 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto en la forma de un aceite. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **1209** (28 mg, 30%). +ESI-MS: m/z 480, 9 [M +H]<sup>+</sup>.



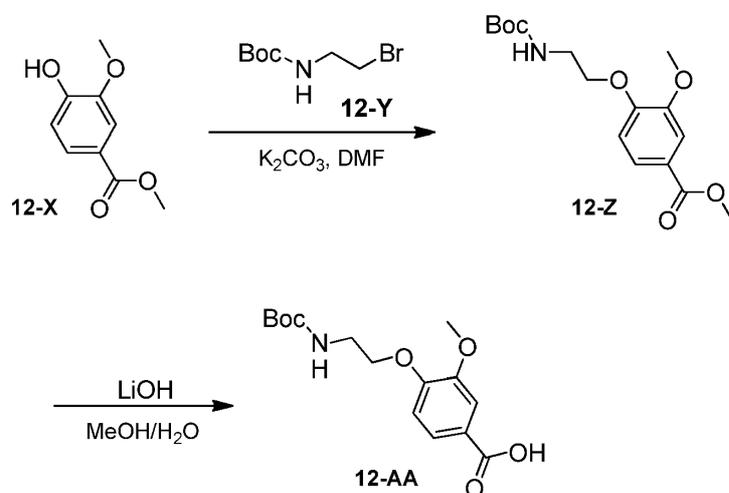
25 El compuesto **1211** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2,4-dibromotiazol como el material de partida. El compuesto **1211** se obtuvo cada vez en la forma de un sólido blanco. Compuesto **1211**: +ESI-LCMS: m/z = 464,9 [M + H]<sup>+</sup>.



5 El compuesto **1213** se obtuvo siguiendo los procedimientos para obtener los compuestos **1200** y **1209** usando 2,4,6-tricloropiridina como el material de partida. El compuesto **1213** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 511,0 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 12-5

Preparación del compuesto 12-AA

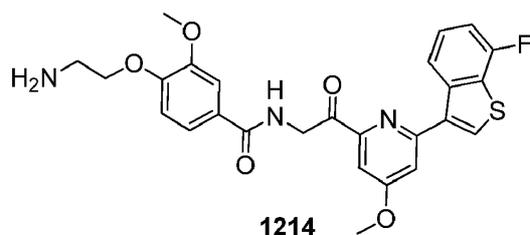


10 A una disolución de **12-X** (1,82 g, 10 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 g, 50 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió **12-Y** (4,48 g, 20 mmol) a 25°C. La disolución se agitó durante 15 h a 90°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar **12-Z** (3,0 g). +ESI-MS: m/z 326,1 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una disolución de **12-Z** (3,0 g, 9,23 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió LiOH (2,3 g, 95,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 ml). La disolución se agitó durante 3 h a 50°C. La mezcla se concentró, se acidificó con disolución de HCl 2N. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O para dar **12-AA** (2,0 g). <sup>1</sup>H RMN: DMSO (400MHz): δ = 7,54-7,52 (dd, J=2,0 Hz, J=8,4 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,98-6,95 (s a, 1 H), 4,04-4,01 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,32-3,28 (m, 2 H), 1,37 (m, 9 H).

### Ejemplo 12-5a

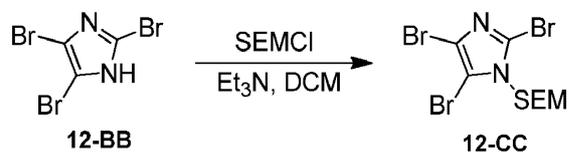
Preparación del compuesto 1214



20 El compuesto **1214** se obtuvo siguiendo los procedimientos para obtener los compuestos **1200** y **1209** usando 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]thiophen-3-yl)-4-metoxipiridin-2-il) etanol y **12-AA** como los materiales de partida. El compuesto **1214** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 510,1 [M +H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 12-6**

Preparación del compuesto 12-CC



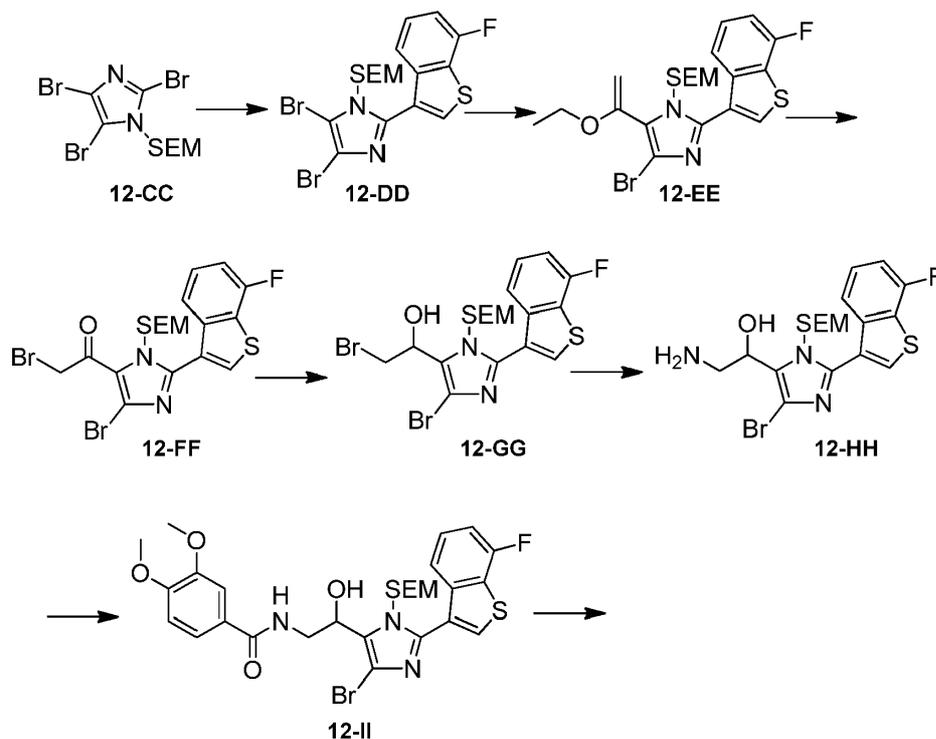
5

A una disolución de **12-BB** (30,0 g, 100,0 mmol) y SEMCl (16,6 g, 100,0 mmol) en DCM (800 ml) se le añadió Et<sub>3</sub>N (11 g, 108,9 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se eliminó a presión reducida, y el residuo se lavó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **12-CC** bruto (25,0 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

**Ejemplo de referencia 12-7**

Preparación del compuesto 12-II

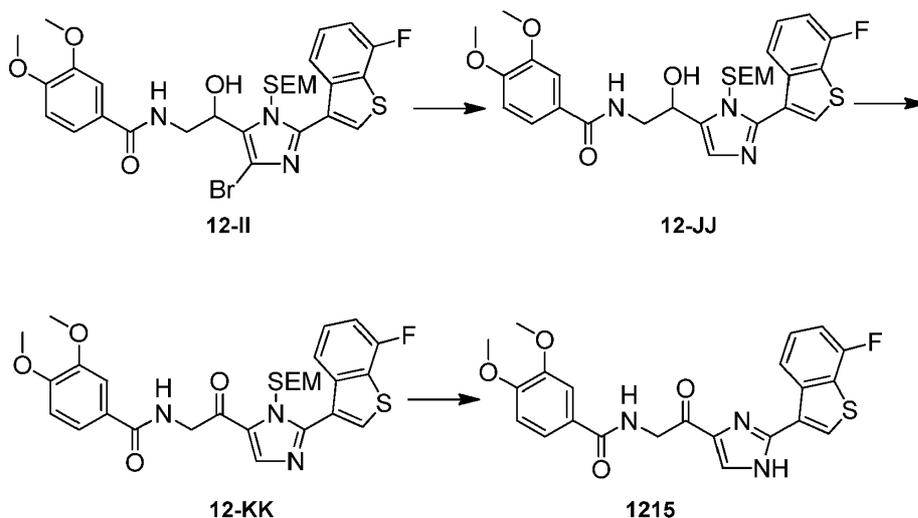


15

El compuesto **12-II** se obtuvo siguiendo los procedimientos para obtener el compuesto **1200** usando **12-CC** como el material de partida.

**Ejemplo de referencia 12-8**

Preparación del compuesto 12-15



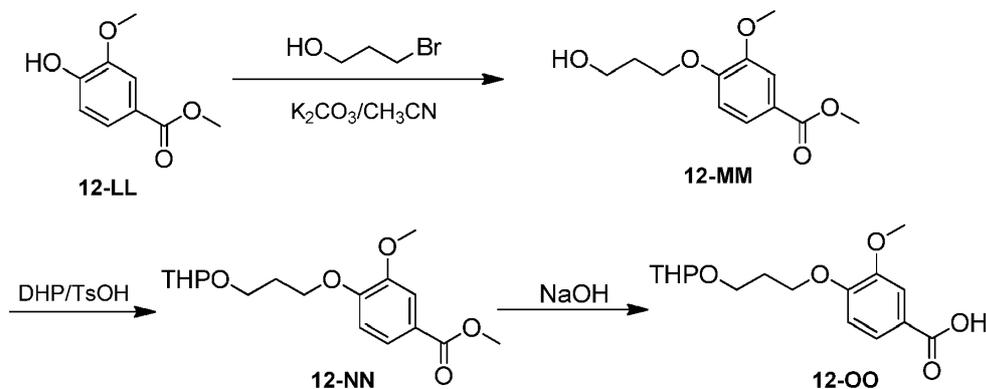
5 A una disolución de **12-II** (2,6 g, 4,6 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió *t*-BuLi (18 ml, 1,3 M en THF) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 min con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó por adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con EtOAc ( $3 \times 100$  ml). La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-JJ** (2,1 g) en la forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional. +ESI-MS:  $m/z$  572,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10 A una disolución de **12-JJ** (2,1 g, 3,6 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió DMP (1,7 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución resultante se inactivó con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar **12-KK** (600 mg) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CD}_3\text{OD}$  (400MHz):  $\delta$  = 6,77 (d,  $J=4,0$  Hz, 2 H), 6,34 (d,  $J=8,4$  Hz, 2 H), 6,00-5,90 (m, 3 H), 5,68-5,64 (m, 1 H), 5,47 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,00-1,96 (m, 2 H), 1,71-1,75 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H). +ESI-MS:  $m/z$  570,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

15 A una disolución de **12-KK** (300 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ . La disolución se agitó a  $40^{\circ}\text{C}$  durante 2 h con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó con la adición de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto **1215** (15 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS:  $m/z$  440,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 20 Ejemplo de referencia 12-9

Preparación del compuesto 12-OO



25 A una disolución de **12-LL** (2,0 g, 11,0 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,55 g, 33,0 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (4,55 g, 33,0 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 12 h. La disolución se evaporó y se purificó por gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=5:1 para dar **12-MM** bruto (2,1 g, 70,7%).  $^1\text{H}$ -

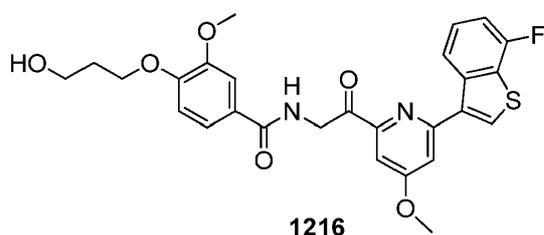
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,62-7,64 (d, 1 H), 7,54-7,53 (d, 1 H), 6,90-6,88 (d, 1 H), 4,26-4,23 (m, 2 H), 3,90-3,89 (m, 8 H), 2,12-2,09 (m, 2 H).

5 A una disolución agitada de **12-MM** bruto (2,1 g, 8,75 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron TsOH (1,3 g, 13,12 mmol) y DHP (2,2 g, 13,12 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa orgánica se combinó y purificó por gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=5:1 como el eluyente para dar **12-NN** (1,6 g, 50,0%).

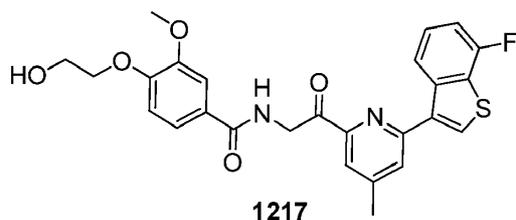
### Ejemplo 12-9a

Preparación del compuesto 1216

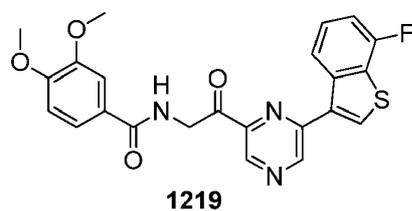
10 A una disolución de **12-NN** (1,6 g, 5,9 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cautelosamente disolución 2 N de NaOH (9 ml, 18 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La disolución se evaporó y se disolvió con DCM. La disolución se acidificó hasta pH=7 con disolución 1N de HCl, y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó y purificó con gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=3:1 como eluyente para dar **12-OO** (1,0 g, 65,4%).



15 El compuesto **1216** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-OO** y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-4-metoxipiridin-2-il) etanol como los materiales de partida. El compuesto **1216** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 525,1 [M +H]<sup>+</sup>.



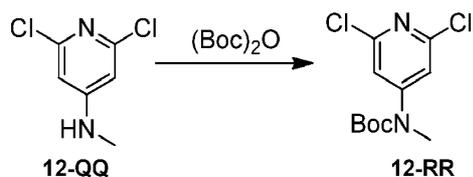
20 El compuesto **1217** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 3-metoxi-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-4-metilpiridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1217** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 495,1 [M +H]<sup>+</sup>.



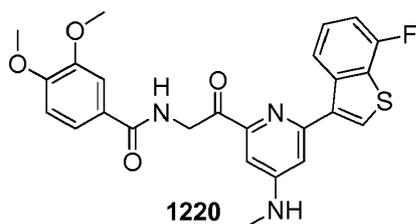
25 El compuesto **1219** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2,6-dicloropirazina como el material de partida. El compuesto **1219** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (100 mg, 75%). +ESI-MS: m/z 452,1 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12-10

Preparación del compuesto 1220



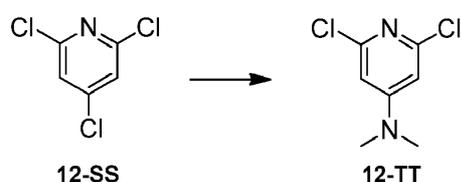
- 5 A una disolución de **12-QQ** (1,77 g, 10,0 mmol) en DCM (60 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (2,02 g, 20,0 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (2,18 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se evaporó para dar el producto bruto. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice usando PE/EA = 20/1 a 5/1 como el eluyente para proporcionar el compuesto de referencia **12-RR** en la forma de un sólido blanco (2,5 g, 90,3 %). +ESI-MS: m/z 277,0 [M + H]<sup>+</sup>.



- 10 El compuesto **1220** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-RR** como el material de partida. +ESI-MS; m/z 480,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 12-11

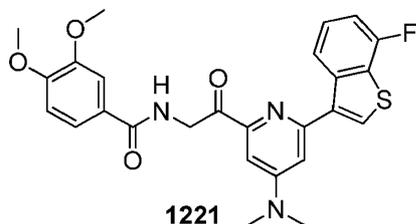
Preparación del compuesto 12-TT



- 15 Una mezcla de **12-SS** (10,0 g, 55,6 mmol), hidrócloruro de dimetilamina (4,5 g, 55,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8,0 g, 55,6 mmol) en DMF (80 ml) en un tubo sellado se calentó hasta 80°C durante 8 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-TT** (4,0 g) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN: DMSO (400MHz): δ = 6,66 (s, 2 H), 2,99 (s, 6 H).

**Ejemplo 12-11a**

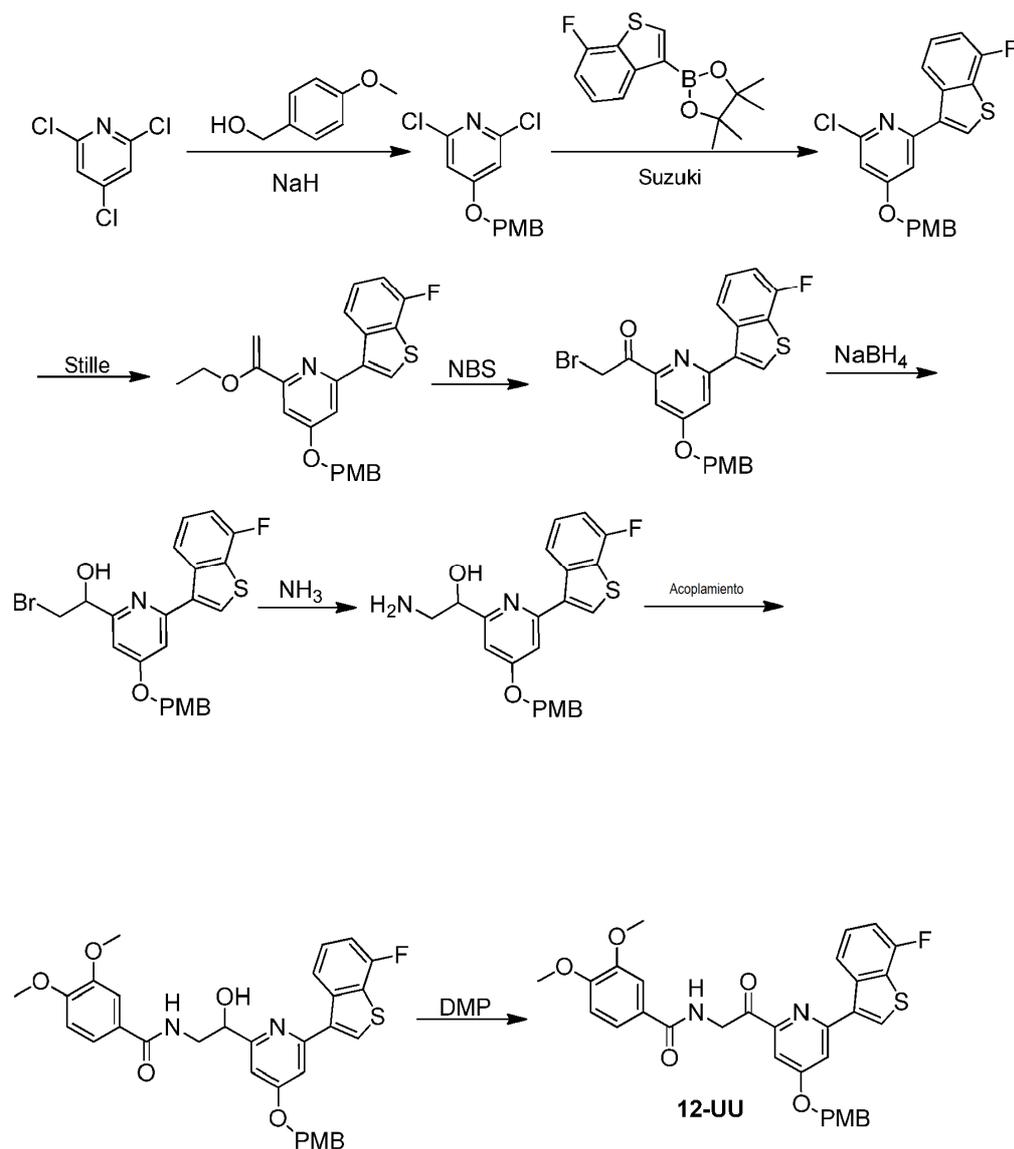
- 20 Preparación del compuesto 1221



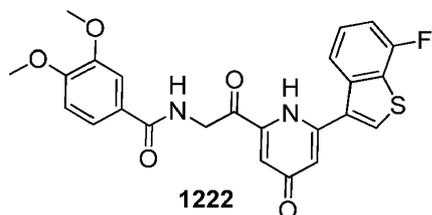
El compuesto **1221** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-TT** como el material de partida. El compuesto **1221** se obtuvo en la forma de un sólido blanco +ESI-LCMS: m/z = 494,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12-12**

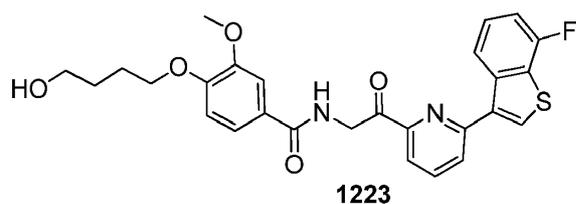
- 25 Preparación del compuesto 12-UU



5 El compuesto **12-UU** se obtuvo siguiendo el procedimiento para el compuesto **1200** usando 2,4,6-tricloropiridina como el material de partida.



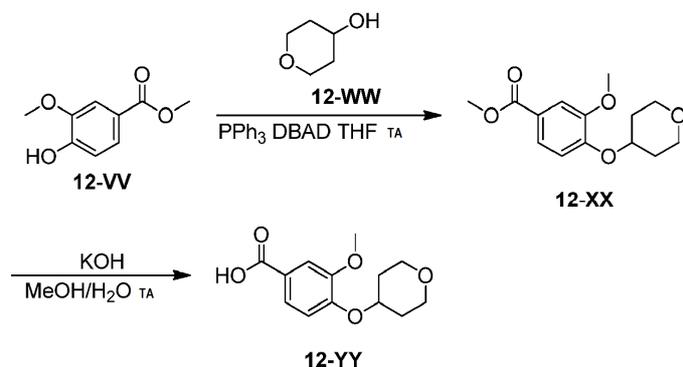
10 A una disolución de **12-UU** (90 mg, 0,15 mmol) en  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5 ml,  $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}=10:1$ ) se le añadió  $\text{DDQ}$  (69 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{DCM}$  (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice usando  $\text{DCM}:\text{MeOH}=50:1$  a  $30:1$  como el eluyente para dar el compuesto **1222** (30 mg, 43%).  $+\text{ESI-MS}:\text{m/z}$  466,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



El compuesto **1223** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 3-metoxi-4-(4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)butoxi)benzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol como los materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **1223** en la forma de un sólido blanco +ESI-MS: m/z 509,0 [M +H]<sup>+</sup>.

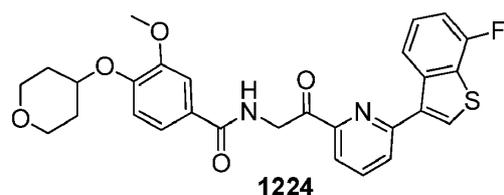
### 5 Ejemplo 12-13

Preparación de los compuestos 1224 y 225

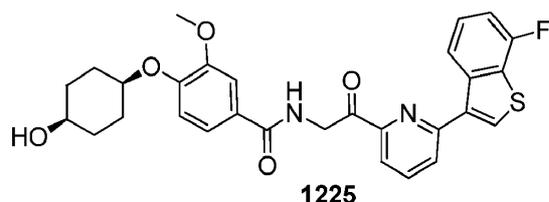


A una disolución agitada de **12-VV** (1,09 g, 6 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron **12-WW** (0,612 g, 6 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,886 g, 7,2 mmol) y DBAD (1,555 g, 7,2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 48 h. La disolución se evaporó para dar el producto bruto. El residuo se purificó en gel por cromatografía en columna usando PE:acetona=8:1 como el eluyente para dar **12-XX** (900 mg, 52,9 %).

A una disolución de **12-XX** bruto (800 mg, 3,38 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió una disolución de KOH 1N (757 mg, 13,53 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después de la conversión completa, según lo indicado por TLC (PE:EA=2:1), el disolvente se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó hasta pH=3 con disolución de ácido cítrico 1N. La disolución se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se concentró para dar **12-YY** bruto. Después de la purificación, se obtuvo **12-YY** (660 mg, rendimiento: 87,2%).



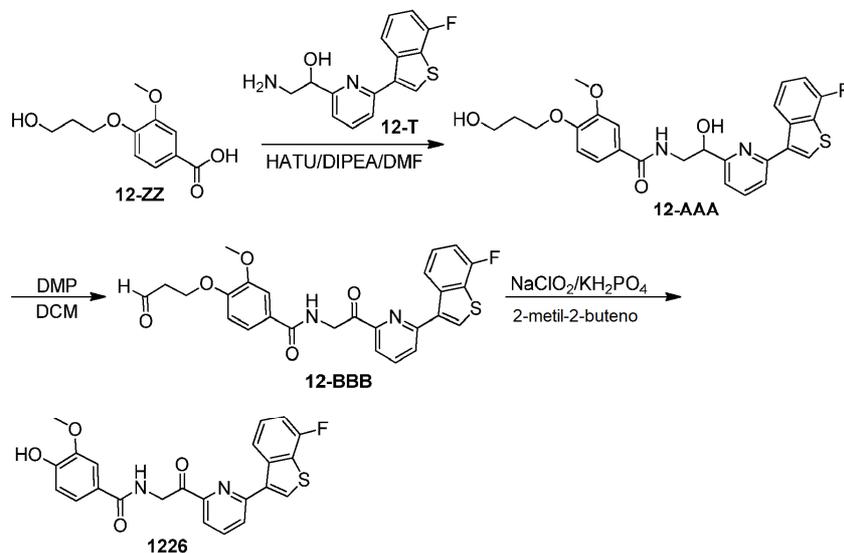
El compuesto **1224** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol y **12-YY** como las materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **1224** en la forma de un sólido blanco +ESI-MS: m/z 521,1 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1225** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 3-metoxi-4-(((1s,4s)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)ciclohexil)oxi)benzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol como los materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **1225** en la forma de un sólido blanco +ESI-MS: m/z 535,1 [M +H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12-14**

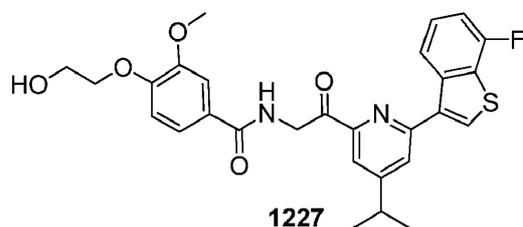
Preparación del compuesto 1226



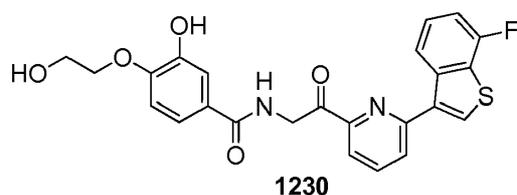
5 A una disolución de **12-ZZ** (100 mg, 0,442 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (170 mg, 1,32 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió **12-T** (127 mg, 0,442 mmol) a 25°C. La disolución se agitó durante 10 h a TA y luego se diluyó con disolución acuosa 1,0 N de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml x 2), se extrajo con EA (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-AAA** (120 mg, 54,8%). +ESI-MS: m/z 497,1 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una mezcla de **12-AAA** (120 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMP (410 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para dar **12-BBB** (100 mg, 84,7%). +ESI-MS: m/z 493,1[M+H]<sup>+</sup>.

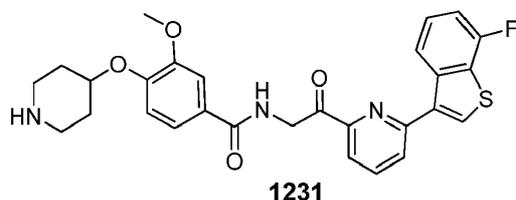
15 A una disolución de **12-BBB** (100 mg, 0,2 mmol) en acetona: H<sub>2</sub>O (1 ml/1 ml) se le añadieron KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (23 mg, 0,22 mmol), NaClO<sub>2</sub> (36 mg, 0,4 mmol) y 2-metil-2-buteno (116 mg, 2 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 min. La disolución resultante se inactivó con una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. (FA) para dar el compuesto **1226** (20 mg, 17,2%). +ESI-MS: m/z 436,9 [M +H]<sup>+</sup>.



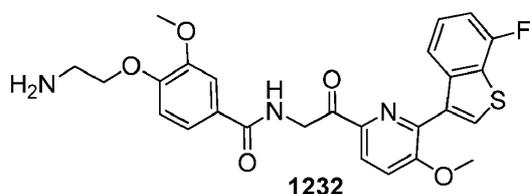
20 El compuesto **1227** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2,4,6-tricloropiridina como el material de partida. El compuesto **1227** se obtuvo en la forma de un sólido blanco +ESI-MS: m/z 523,0 [M +H]<sup>+</sup>.



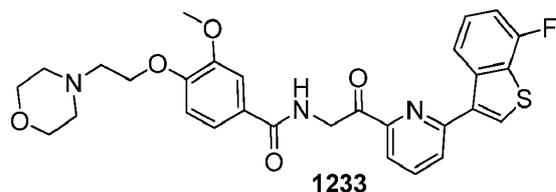
El compuesto **1230** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 2,6-dicloropiridina como el material de partida. El compuesto **1230** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 467,1 [M+H]<sup>+</sup>.



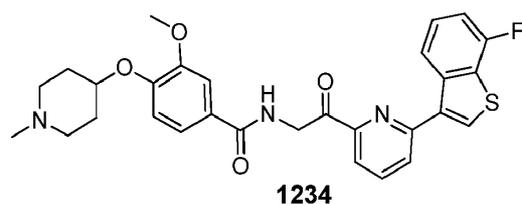
- 5 El compuesto **1231** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3-metoxibenzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1231** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (50 mg, 50 %). +ESI-MS: m/z 519,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 10 El compuesto **1232** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-metoxibenzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1232** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 510,1 [M +H]<sup>+</sup>.



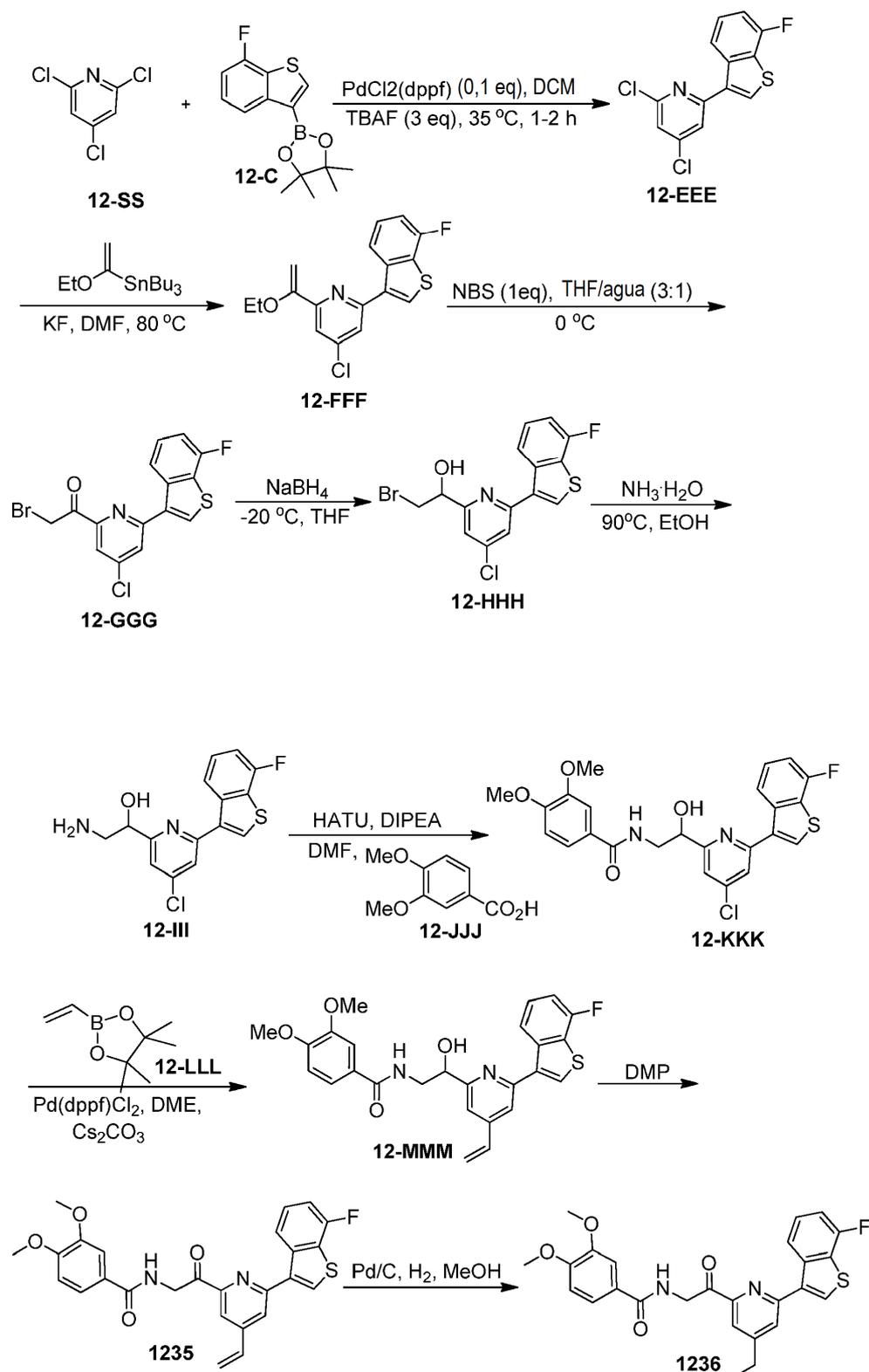
- 15 El compuesto **1233** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando ácido 4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-metoxibenzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1233** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 549,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 20 El compuesto **1234** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto 1200 usando ácido 3-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)benzoico y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1234** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 534,1 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12-15

Preparación del compuesto 1236



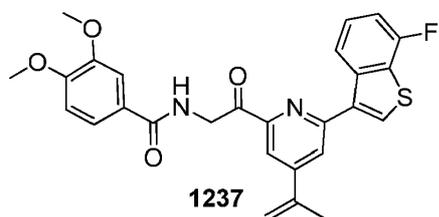
5 A una disolución de **12-SS** (18,2 g, 0,1 mol) en DCM (200 ml) se le añadieron **12-C** (27,8 g, 0,1 mol), TBAF (78 g, 0,3 mol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (7,31 g, 0,01 mol). La mezcla se agitó a  $30-40^\circ\text{C}$  durante 2 h y se monitoreó por TLC. La disolución de reacción se filtró y los filtrados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se concentró por evaporador rotatorio, y el producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (9 g, 30%). +ESI-MS:  $m/z$  298,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Los compuestos **12-EEE** a **12-KKK** se obtuvieron siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200**, usando **12-EEE** como el material de partida.

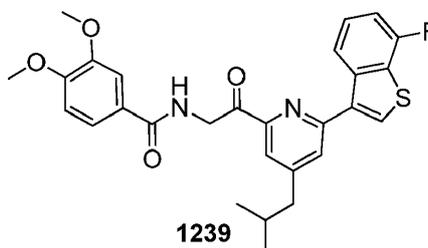
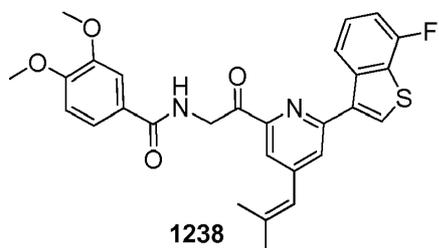
5 A una disolución de **12-KKK** (972 mg, 2 mmol) en DME (15 ml) se le añadieron **12-LLL** (616 mg, 4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 mg, 0,2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 120°C bajo N<sub>2</sub>. La disolución de reacción se filtró para dar una disolución clara. La disolución se extrajo con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (20 ml x 3). Se obtuvo el compuesto **12-MMM** por cromatografía en columna de sílice, usando EA:PE = 1:1 como el eluyente (900 mg, 94%). ESI-MS: m/z 478,9 [M+H]<sup>+</sup>.

10 A una disolución de **12-MMM** (478 mg, 1 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMP (848 mg, 2 mmol) a 0°C. La reacción se dejó proceder durante 3 h. La mezcla se lavó con salmuera (5 ml x 3), y la capa orgánica se secó y concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice, usando PE:EA = 2:1 como el eluyente para dar el compuesto **1235** (220 mg, 46%). +ESI-MS: m/z 476,8 [M+H]<sup>+</sup>

15 Una mezcla del compuesto **1235** (119 mg, 0,25 mmol) y Pd/C (50 mg) en MeOH (10 ml) se hidrogenó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 1 h a TA. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite, y la torta del filtro se lavó con MeOH (10 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron para dar el producto. El compuesto **1236** se purificó por HPLC prep. para dar el producto (15 mg, 12 %). +ESI-MS: m/z 479,0 [M+H]<sup>+</sup>.



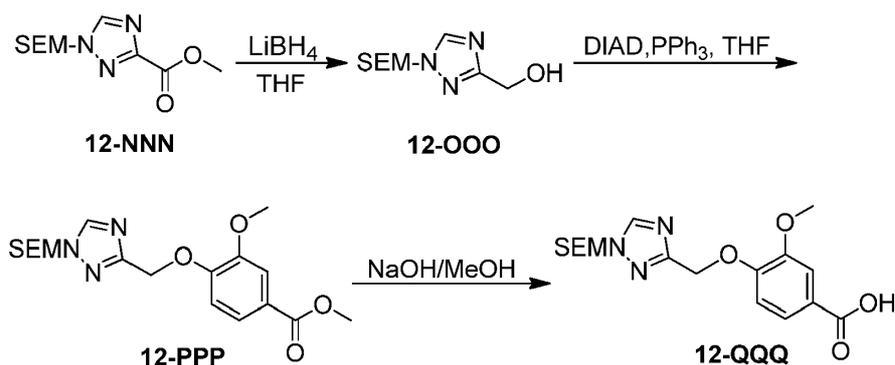
20 El compuesto **1237** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1235** usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano y **12-KKK** como los materiales de partida. El compuesto **1237** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 490,9 [M+H]<sup>+</sup>.



25 Los compuestos **1238** y **1239** se obtuvieron siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1235** usando **12-KKK** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano como los materiales de partida. Los compuestos **1238** y **1239** se obtuvieron cada uno en la forma de un sólido blanco. Compuesto **1238**: +ESI-MS: m/z 504,9 [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **1239**: +ESI-MS: m/z 506,8 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 12-16

Preparación del compuesto 12-QQQ



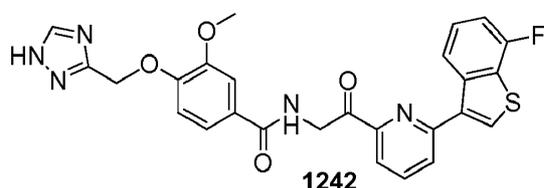
5 A una disolución de **12-NNN** (5 g, 19,4 mmol) en THF (30 ml) se le añadió LiBH<sub>4</sub> (1,7 g, 77,8 mmol) a TA. La disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. La disolución se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **12-000** (1,3 g, 73%).

10 A una disolución de **12-000** (3,3 g, 14,4 mmol) y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (2,62 g, 14,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron DIAD (3,49 g, 17,3 mmol) y PPh<sub>3</sub> (4,5 g, 17,3 mmol). La disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 15 h. La disolución se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

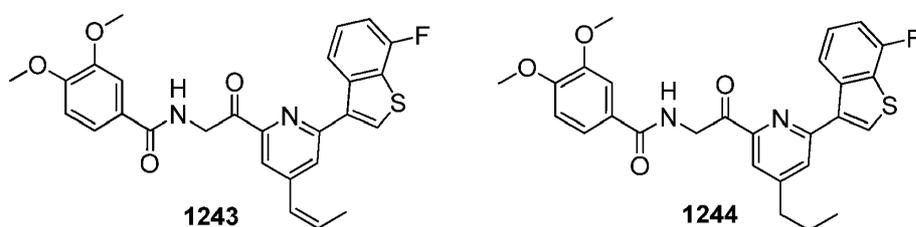
A una disolución de **12-PPP** (4 g bruto, 10 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH acuoso (20 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 4 h a 60°C. La disolución se enfrió hasta TA, se acidificó usando HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar **12-QQQ** (400 mg, 50%).

### 15 Ejemplo 12-16a

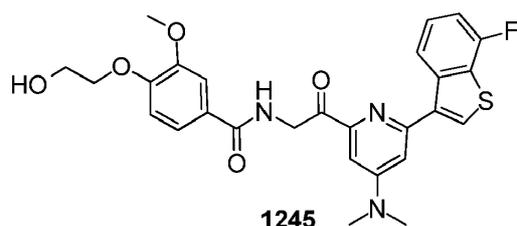
Preparación de los compuestos 1242-1245



20 El compuesto **1242** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1215** usando 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol y **12-000** como los materiales de partida. El compuesto **1242** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 517,8 [M+H]<sup>+</sup>.



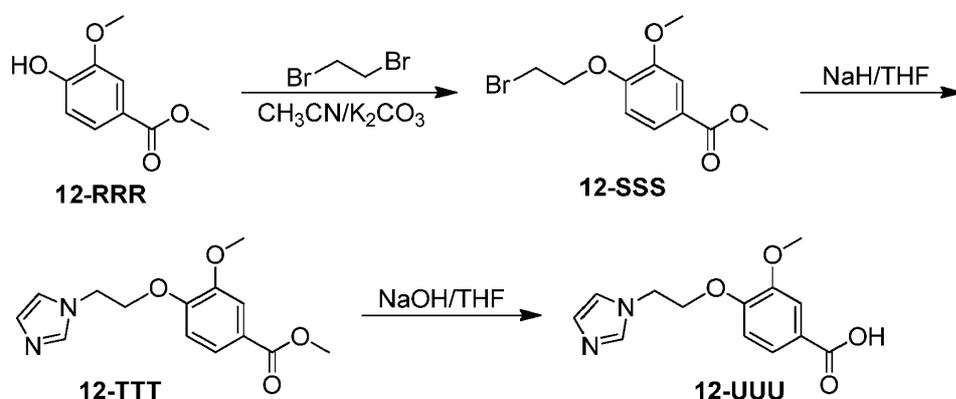
25 Los compuestos **1243** y **1244** se obtuvieron siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1235** usando **12-KKK** y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano como los materiales de partida. Los compuestos **1243** y **1244** se obtuvieron cada uno en la forma de un sólido blanco. Compuesto **1243**: +ESI-MS: m/z 491,1 [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **1244**: +ESI-MS: m/z 593,1 [M+H]<sup>+</sup>.



5 El compuesto **1245** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1221** usando 2,4,6-tricloropiridina como el material de partida. El compuesto **1245** se obtuvo cada vez en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 12-17

Preparación del compuesto 12-UUU



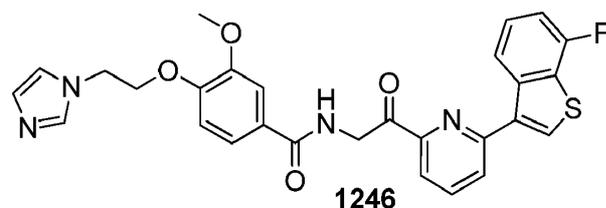
10 A una disolución de **12-RRR** (3,6 g, 20 mmol), 1,2-dibromoetano (7,4 g, 40 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 22,2 mmol). La disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 15 h. La disolución se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se usó directamente en la etapa siguiente.

15 A una disolución de imidazol (680 mg, 10,0 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (480 mg, 22,2 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, y se añadió gota a gota **12-SSS** (2,88 g, 10 mmol) en THF (10 ml). La disolución se agitó durante 15 h a TA. La disolución se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se usó directamente en la etapa siguiente. +ESI-MS: m/z 277,1 [M +H]<sup>+</sup>.

20 A una disolución de **12-TTT** (2,76 g bruto, 10 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH acuoso (20 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 4 h a 60°C. La disolución se enfrió hasta TA, se acidificó hasta pH=3 usando disolución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar **12-UUU** (1,4 g, 50%).

### Ejemplo 12-17a

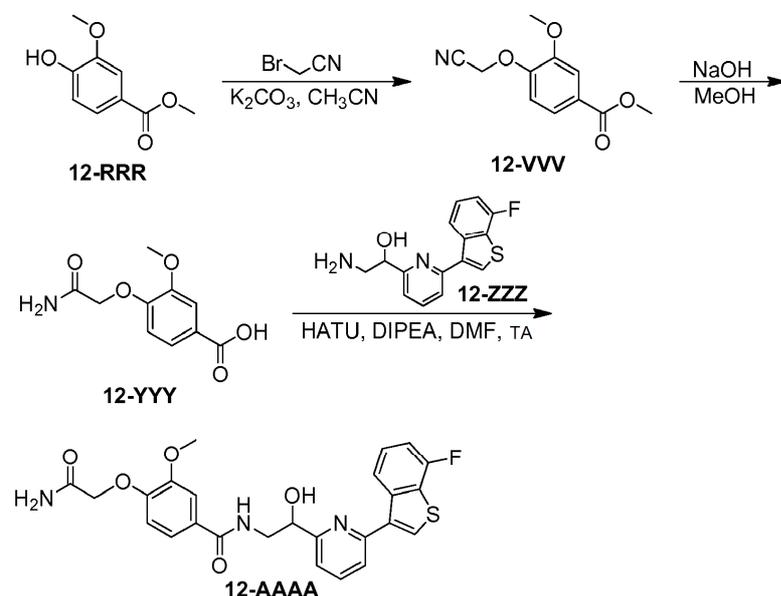
Preparación del compuesto 1246



25 El compuesto **1246** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1215** usando 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol y **12-UUU** como los materiales de partida. El compuesto **1246** se obtuvo cada vez en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 531,0 [M +H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 12-18**

Preparación del compuesto 12-AAAA



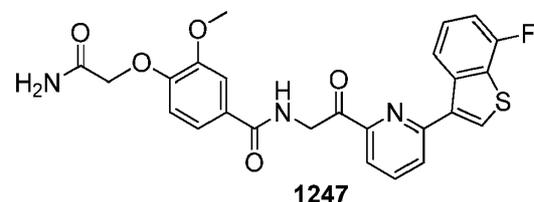
5 A una disolución de **12-RRR** (1,82 g, 10 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,76 g, 20 mmol) en  $CH_3CN$  (20 ml) a TA se le añadió lentamente 2-bromoacetonitrilo (2,4 g, 20 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 15 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA=3:1) proporcionó **12-VVV** (2 g, 90%).

10 A una disolución de **12-VVV** (2,21 g, 10 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (10 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 4 h a 60°C. La disolución se enfrió hasta TA, se acidificó hasta pH=4 usando disolución de HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **12-YYY** (1,1 g, 50%).

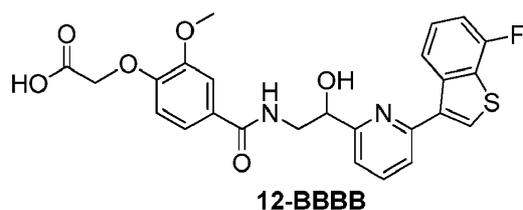
15 A una disolución de **12-YYY** (226 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron HATU (570 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (387 mg, 3 mmol) a TA. La disolución se agitó durante 10 min a TA. Se añadió el compuesto **12-ZZZ** (287 mg, 1 mmol) y se agitó durante 1 h. La disolución se extrajo con EtOAc y se lavó con  $H_2O$ . La fase orgánica se concentró y purificó por TLC prep. para dar **12-AAAA** (200 mg, 40%). +ESI-MS: m/z 495,9 [M +H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12-18a**

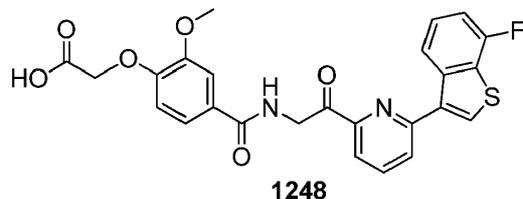
Preparación del compuesto 1247



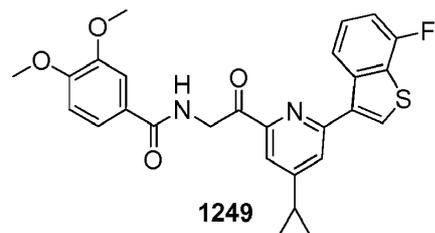
20 A una disolución de **12-AAAA** (50 mg, 0,1 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió IBX (56 mg, 0,2 mmol) a 30°C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La disolución se purificó por HPLC prep. (FA) para dar el compuesto **1247** en la forma de un sólido blanco (20 mg, 40 %). +ESI-MS: m/z 493,9 [M +H]<sup>+</sup>.



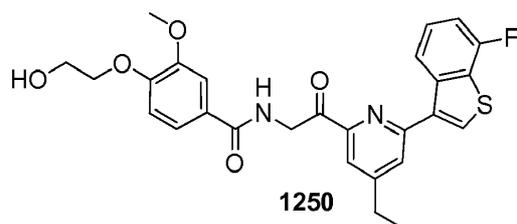
- 5 A una disolución del compuesto **1247** (495 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (10 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 4 h a 60°C. La disolución se enfrió hasta TA, se acidificó hasta pH=3 usando disolución 1N de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la referencia **12-BBBB** (490 mg, 99 %). +ESI-MS: m/z 497,1 [M +H]<sup>+</sup>.



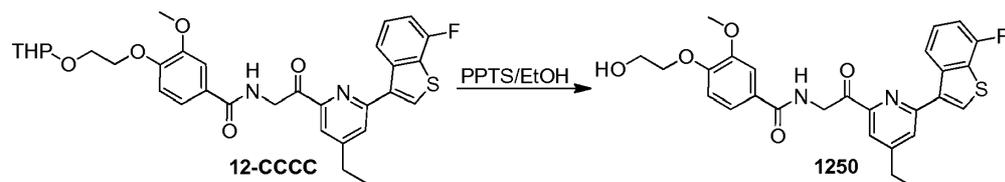
- 10 A una disolución de **12-BBBB** (50 mg, 0,1 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió IBX (56 mg, 0,2 mmol) a 30°C y se agitó durante 2 h. La disolución se purificó por HPLC prep. (FA) para proporcionar el compuesto **1248** en la forma de un sólido blanco (20 mg, 40%). +ESI-MS: m/z 494,7 [M +H]<sup>+</sup>.



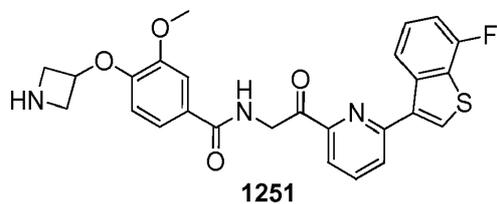
- 15 El compuesto **1249** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1235** usando N-(2-(4-cloro-6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)-2-hidroxi)etil)-3,4-dimetoxibenzamida y 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como los materiales de partida. El compuesto **1249** se obtuvo cada vez en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 491,0 [M+H]<sup>+</sup>.



- 20 El compuesto **1250** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1235** usando N-(2-(4-cloro-6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)-2-hidroxi)etil)-3-metoxi-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)benzamida y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano como los materiales de partida.

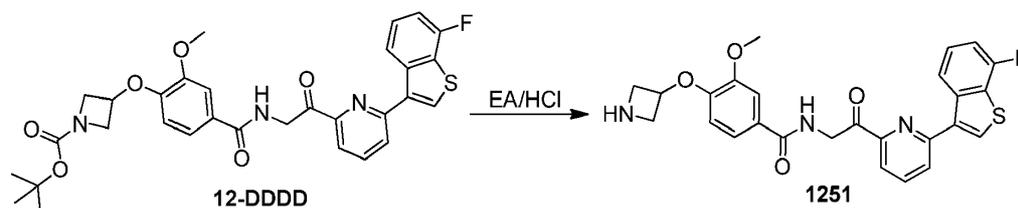


A una disolución de **12-CCCC** (160 mg, 0,27 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió PPTS (6,8 mg, 0,027 mmol), y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **1250** (50 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 509,1 [M+H]<sup>+</sup>.

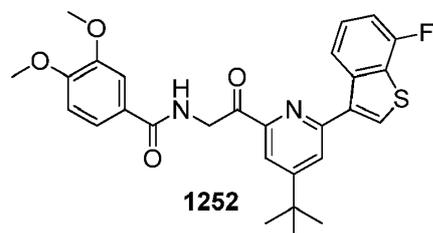


5

El compuesto **1251** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto 1242 usando 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo como el material de partida.



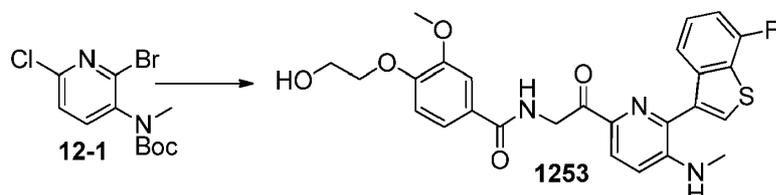
10 A una disolución de **12-DDDD** (150 mg, 0,25 mmol) en EA (2 ml) se le añadió HCl/EA (2 ml) a 0°C y se agitó durante 0,5 h. El disolvente se eliminó burbujeando con N<sub>2</sub>. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **1251** en la forma de un sólido blanco (20 mg, 16,3 %). +ESI-MS: m/z 491,8 [M +H]<sup>+</sup>.



15 El compuesto **1252** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando 4-(terc-butil)-2,6-dicloropiridina como el material de partida. El compuesto **1252** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 507, 0 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12-19

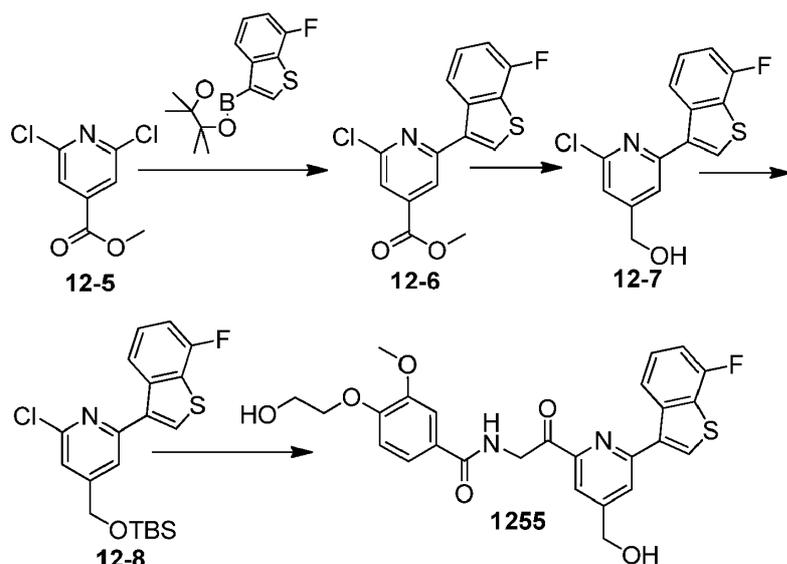
Preparación del compuesto 1253



20 El compuesto **1253** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-1** como el material de partida. El compuesto **1253** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z: 509,9 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12-20

Preparación del compuesto 1255



A una mezcla de **12-5** (4 g, 19,3 mmol) y dioxaborolano (5,38 mg, 19,3 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (10 ml/2 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,41 g, 1,93 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,527 g, 23,16 mmol). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a 80°C en un baño de aceite durante 2 h. La disolución se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y se separó de la capa de agua. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-6** (32,4%). +ESI-MS: m/z 322,0 [M +H]<sup>+</sup>.

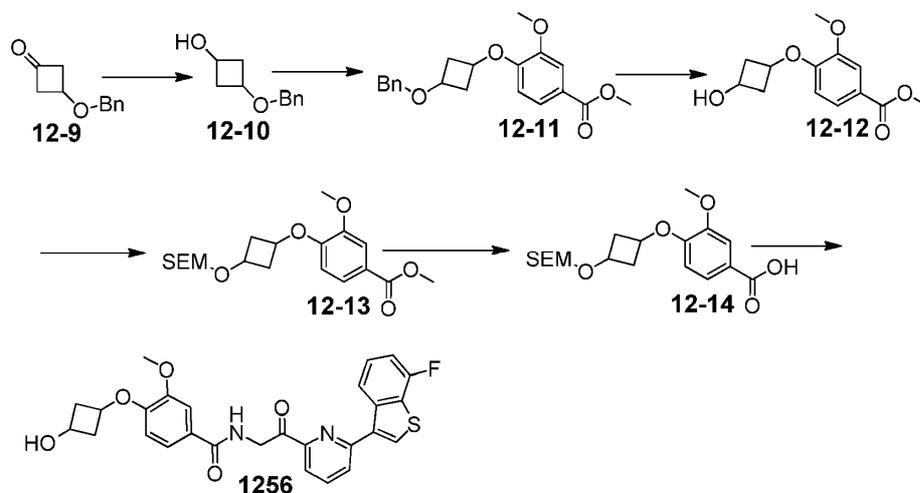
A una disolución de **12-6** (1,8 g, 5,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LAH (0,428 g, 1,2 mmol) a -78°C. La disolución se agitó durante 10 min. La disolución se inactivó con H<sub>2</sub>O (0,4 ml). La disolución se filtró y el filtrado se concentró para dar **12-7** bruto (1,3 g, 78,8 %). +ESI-MS: m/z 294,0 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **12-7** (1,3 g, 4,42 mmol) en DMF se le añadió imidazol (0,601 g, 8,84 mmol) a TA. Se añadió TBSCl (0,978 g, 4,8 mmol). La disolución se agitó durante 18 h. La disolución se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para dar **12-8** (1,5 g, 83,3%). +ESI-MS: m/z 408,1 [M +H]<sup>+</sup>.

[0302] El compuesto **1255** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1200** usando **12-8** como el material de partida. El compuesto **1255** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 511,1 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12-21

Preparación del compuesto 1256



A una disolución de **12-9** (3,5 g, 20 mmol) en THF/MeOH (v/v = 1:2, 30 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1,2 g, 32 mmol) a TA. La disolución se agitó a TA durante 1 h con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó por adición de HCl (1,0 N en H<sub>2</sub>O) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para

dar **12-10** bruto (3,0 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.  $^1\text{H-RMN}$ :  $\text{CDCl}_3$  (400MHz):  $\delta$  = 7,35-7,27 (t, 5 H), 4,40 (s, 2 H), 3,91-3,87 (m, 1 H), 3,63-3,59 (m, 1 H), 2,73-2,66 (m, 2 H), 1,95-1,88 (m, 2 H).

5 Una disolución de **12-10** (3,0 g, 16,8 mmol), ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (3,01 g, 16,8 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (6,6 g, 25,2 mmol) en THF seco (50 ml) se agitó a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió DIAD gota a gota (5,1 g, 25,2 mmol) en un período de 5 min. La mezcla se agitó en nitrógeno a  $50^\circ\text{C}$  en un baño de aceite durante 3 h con monitoreo por TLC. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA=10:1 a 2:1) para dar **12-11** (2,5 g) en la forma de un sólido blanco.

10 A una mezcla de **12-11** (2,5 g, 7,3 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd/C (10%, 400 mg) en  $\text{N}_2$ . La suspensión se desgaseó al vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  tres veces. La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  (40 psi) a TA durante 3 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y la torta del lecho se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron para dar **12-12** bruto (2,2 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

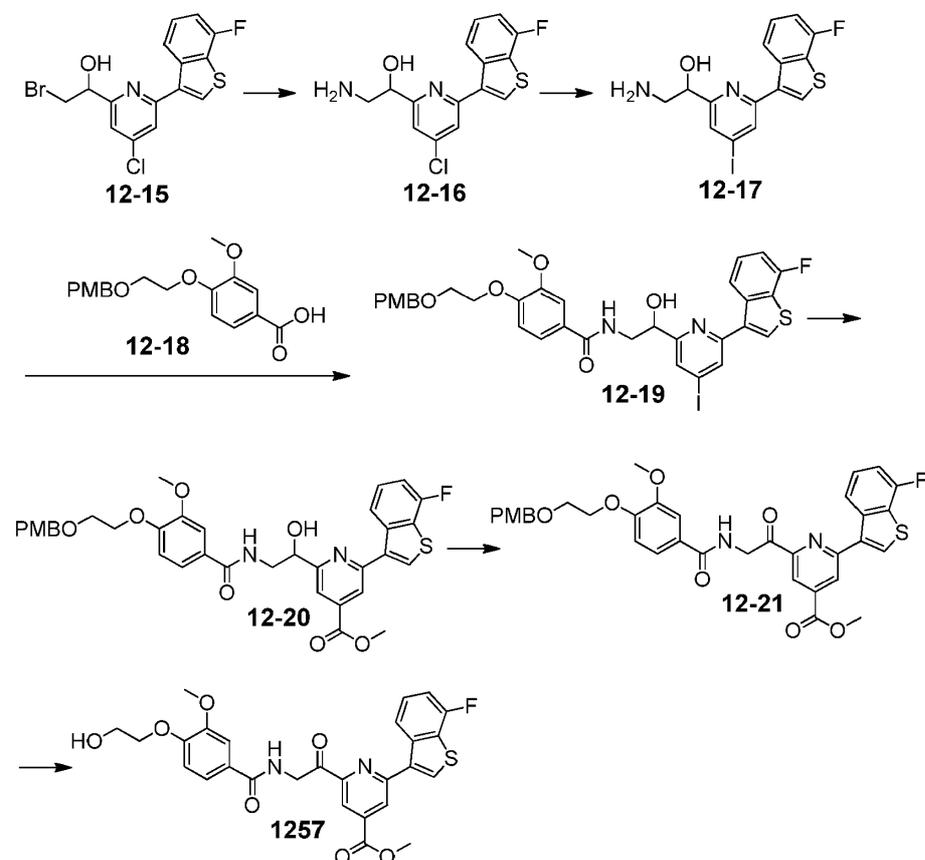
15 A una mezcla de NaH (320 mg, 13,3 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió **12-12** (2,2 g, 8,7 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió SEMCI (2,2 g, 13,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó con adición de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **12-13** (2,9 g).

Una disolución de **12-13** (2,9 g, 7,6 mmol) y disolución 2N de hidróxido sódico (35 ml) en MeOH (35 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se neutralizó usando ácido clorhídrico 2N y se extrajo con EtOAc. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporaron a presión reducida para dar **12-14** (2,0 g). ESI-LCMS:  $m/z$  = 391  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

20 El compuesto **1256** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1215** usando **12-14** y 2-amino-1-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)etanol como los materiales de partida. El compuesto **1256** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-LCMS:  $m/z$  = 506,9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Ejemplo 12-22

Preparación del compuesto 1257



25

A una disolución de **12-15** (1,5 g, 38,7 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>OH (4 ml) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **12-16** (400 mg). +ESI-MS: m/z 323,0 [M +H]<sup>+</sup>.

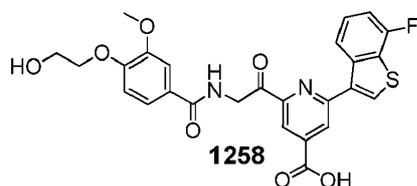
5 A una disolución de **12-16** (400 mg, 1,24 mmol) en EA (5 ml) se le añadió HCl/EA (4 M, 2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min y se concentró al vacío para dar la sal de HCl. La sal de HCl se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (20 ml), y se añadió NaI (1,86 g, 12,4 mmol), y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **12-17** (550 mg). +ESI-MS: m/z 415,0 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una disolución de **12-18** (415 mg, 1,25 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron DIPEA (645 mg, 5,0 mmol), HATU (475 mg, 1,25 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió el compuesto **12-17** (514 mg, 1,25 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **12-19** (650 mg). +ESI-MS: m/z 729,1,0 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una disolución de **12-19** (0,55 g, 0,76 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (174 mg, 0,15 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,3 g, 2,28 mmol). La mezcla se agitó a 80°C bajo 40 psi de atmósfera CO durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **12-20**. (430 mg, rendimiento: 87,2%) +ESI-MS: m/z 661,1 [M +H]<sup>+</sup>.

20 A una disolución de **12-20** (520 mg, 0,79 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DMP (1,02 g, 2,36 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío para dar **12-21** en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 659,1 [M +H]<sup>+</sup>.

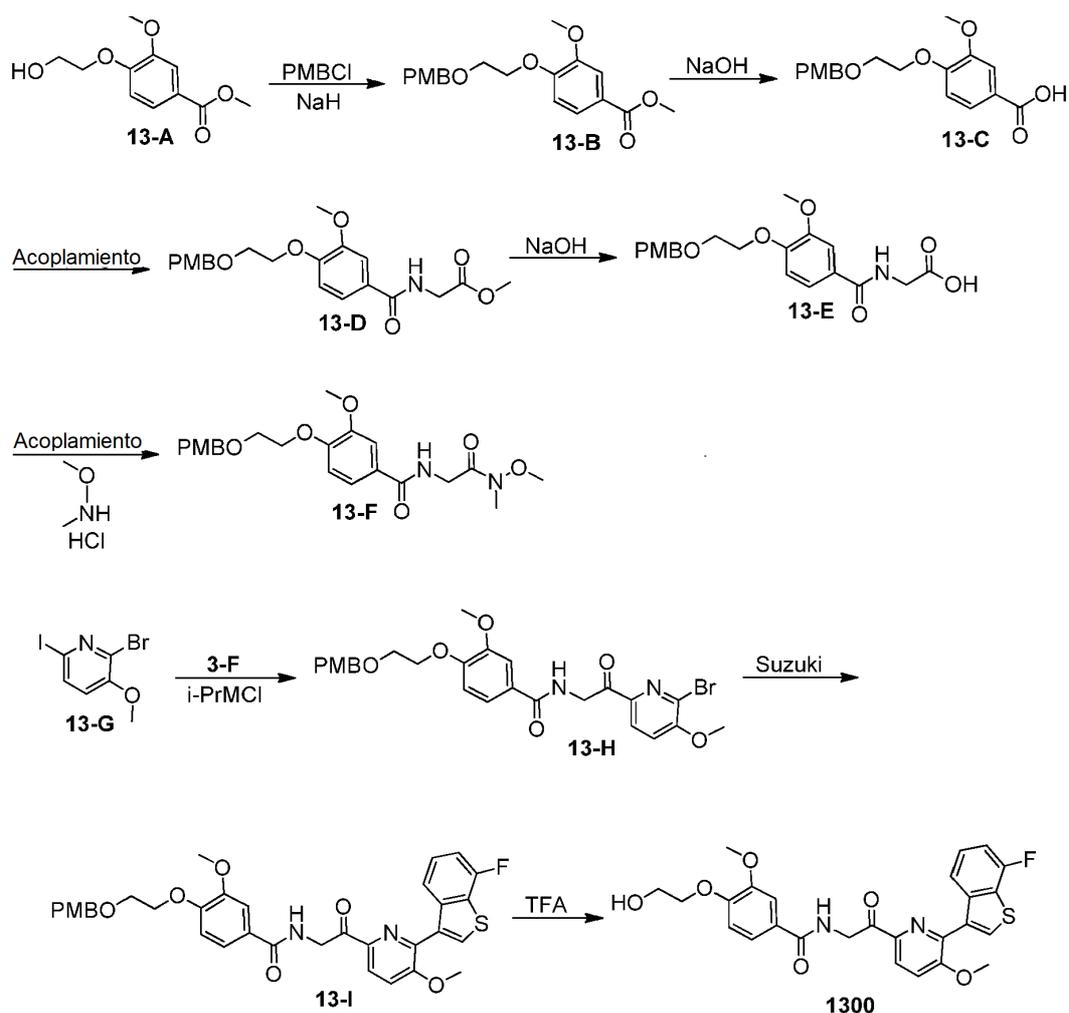
25 El compuesto **12-21** (440 mg, 0,67 mmol) se disolvió en DCM/TFA (1:1, 10 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. La mezcla se diluyó con DCM y el pH de la mezcla se ajustó hasta 7,0 añadiendo disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por separación de TLC para dar el compuesto **1257** (23 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-LCMS: m/z = 538,9 [M + H]<sup>+</sup>.



30 A una disolución del compuesto **1257** (180 mg, 0,335 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (2:1, 10 ml) se le añadió LiOH (40 mg, 1,67 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua, y el pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 5 añadiendo progresivamente disolución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **1258** (32 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-LCMS: m/z = 525,1 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13-1

35 Preparación del compuesto 1300



A una disolución de **13-A** bruto (10 g, 44,0 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió NaH (7,0 g, 0,177 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió PMBCl (11,67 g, 74,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La disolución se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró para dar **13-B** (11 g, 87,2%). \*ESI-MS: m/z 347,1 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **13-B** (11 g, 31,8 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió KOH (7,0 g, 127 mmol), y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se extrajo con EA, y el pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 5 por adición progresiva de HCl diluido, seguido de extracción con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar **13-C** (8,4 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,04 (s, 1H), 7,16 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

A una disolución de **13-C** (6,0 g, 18,0 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron HATU (10,3 g, 27 mmol) y DIPEA (7,0 g, 54 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió hidrocloreto de 2-aminoacetato (2,3 g, 18 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar **13-D** bruto, que se purificó por cromatografía en columna. +ESI-MS: m/z 404,1 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **13-D** (9,7 g, 24 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió KOH (5,4 g, 96 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, y luego se extrajo con EA. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 5 añadiendo progresivamente HCl diluido, seguido de extracción con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar **13-E** (8,5 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, d-DMSO) δ = 8,70 (t, J=6,0Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,24 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,45 (t, J=4,8 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,88 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H).

A una disolución de **13-E** (8,5 g, 21,85 mmol) en DMF (200 ml) se le añadieron HATU (8,3 g, 21,85 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8,83 g, 87,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,12 g, 21,85 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con

agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar **13-F** bruto, que se purificó por cromatografía en columna. +ESI-MS: m/z 433,1 [M +H]<sup>+</sup>.

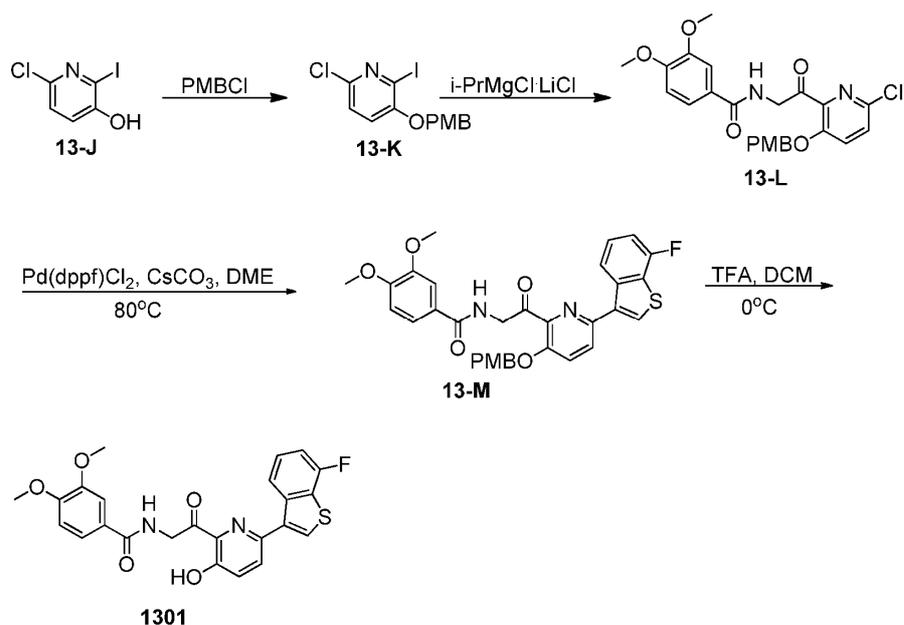
5 A una disolución de **13-F** (3,71 g, 8,6 mmol) y **13-G** (2,7 g, 8,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió i-PrMgCl (17,2 ml, 34,4 mmol) en porciones. La reacción se inactivó después de 3 min con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **13-H** puro (2,4 g). +ESI-MS: m/z 558,1, 560,1 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una disolución de **13-H** (2,2 g, 3,93 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (10: 1) (30 ml) se le añadieron el compuesto **12-C** (1,09 g, 3,93 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (288 mg, 0,393 mmol) y KOAc (0,94 g, 11,8 mmol). La mezcla se burbujeó con gas nitrógeno y se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **13-I** (1,2 g). +ESI-MS: m/z 631,1 [M +H]<sup>+</sup>.

15 El compuesto **13-I** (200 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM/TFA (1: 1) (34 ml) y luego se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y el pH de la mezcla se ajustó hasta 7,0 por adición de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **1300** (70 mg) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN: (400MHz, *d*-DMSO): δ = 8,71-8,69 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,25 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 7,36-7,31 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 4,94-4,87 (m, 3 H), 4,06-4,01 (m, 5 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77-3,74 (t, J=5,0 Hz, 2 H).

### Ejemplo 13-2

20 Preparación del compuesto 1301



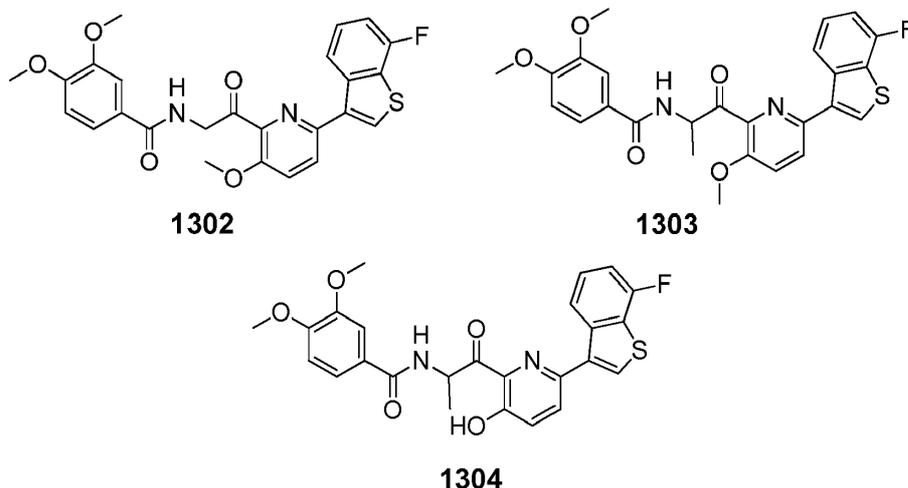
25 A una disolución de **13-J** (12,7 g, 50 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron PMBCl (9,4 g, 60 mmol) y TEA (7,5 g, 75 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante la noche. La disolución de reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para dar **13-K** bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN: (400MHz, *d*-DMSO): δ = 7,46 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 2 H), 3,73 (s, 3H).

30 A una disolución de **13-K** (3,75 g, 10 mmol) en THF (30 ml) se le añadió *i*-PrMgCl.LiCl (20 mmol) a TA. Después de 10 min, la reacción se vigiló por TLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La disolución se evaporó a baja presión para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía de sílice en columna usando DCM:MeOH= 50:1 como el eluyente para generar **13-L** (3 g, 64%). +ESI-MS: m/z 471,1 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **13-L** bruto (2,35 g, 5 mmol) en DME (20 ml) se le añadieron 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,39 g, 5 mmol), carbonato de cesio (3,25 g, 10 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (109 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 80°C bajo N<sub>2</sub>. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró con evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DCM, y la disolución se lavó con salmuera. La fase orgánica se

evaporó a baja presión para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con EA:PE = 1:1 como el eluyente para dar **13-M** (2 g, 68%). +ESI-MS:  $m/z$  587,1 [M + H]<sup>+</sup>.

5 A una disolución de **13-M** (440 mg, 0,75 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C. Después de 1 h, la reacción se vigiló por TLC. La disolución de reacción se lavó con salmuera, y la capa de DCM se concentró con un evaporador rotatorio. El producto se purificó por TLC prep. con EA: PE = 2:1 como el eluyente para dar **1301** (280 mg, 80%). <sup>1</sup>HRMN (*d*-DMSO)  $\delta$  = 8,81 (s, 1H), 8,62 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,33 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,79 (s, 6H).

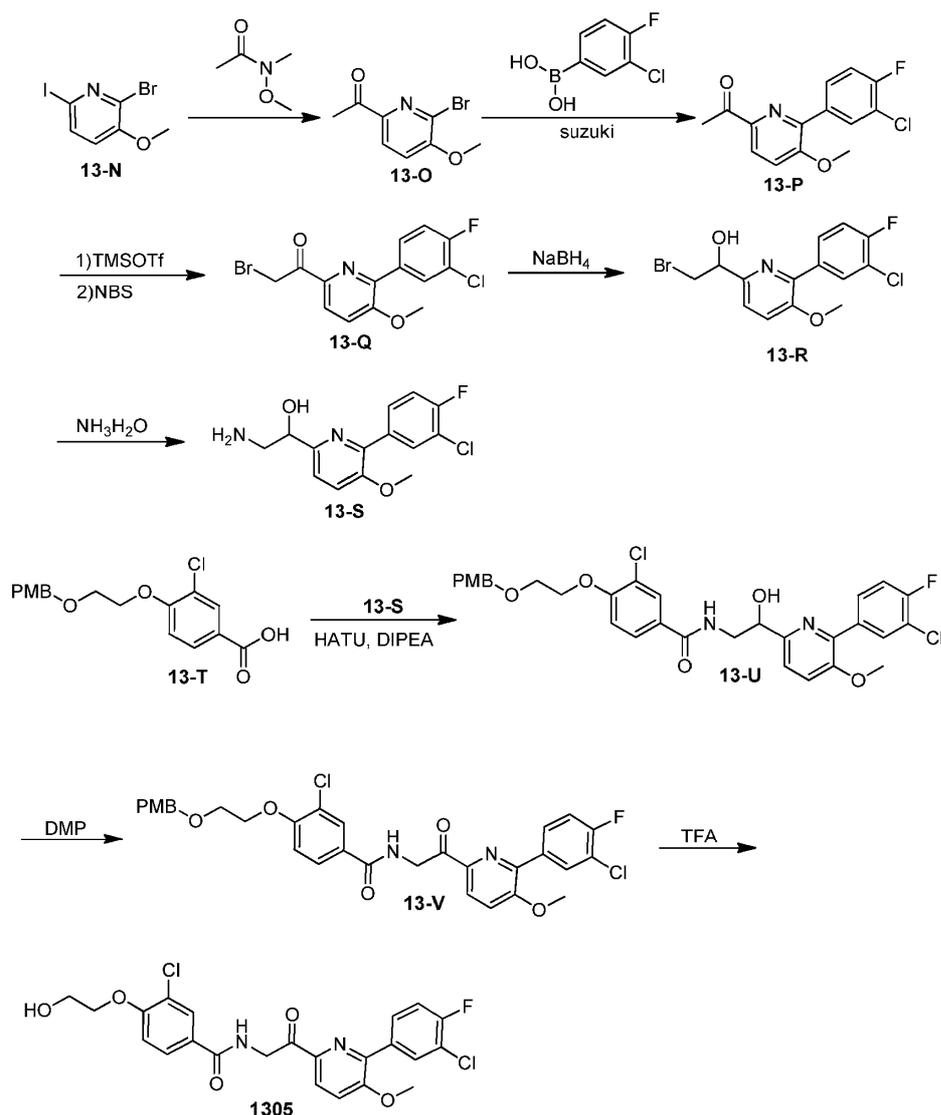


10 A una disolución de **1301** (93 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41 mg, 0,3 mmol) y MeI (28 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. Se vertió agua (20 ml) en la disolución de reacción, y la disolución se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró con un evaporador rotatorio. El producto se purificó por HPLC prep. para dar **1302** (15 mg, 17%), **1303** (10 mg) y **1304** (10 mg). Compuesto **1302**: +ESI-MS:  $m/z$  466,9 [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **1303**: <sup>1</sup>H-RMN (*d*-DMSO)  $\delta$  = 8,60 (dd,  $J$  = 8 Hz,  $J$  = 1,2 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d,  $J$  = 4Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,99 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (d,  $J$  = 6 Hz, 6H). ESI-MS:  $m/z$  495,0 [M+H]<sup>+</sup>. Compound **1304**: +ESI-MS:  $m/z$  480,9 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 13-3

Preparación del compuesto 1305



A una disolución de **13-N** (5 g, 16,0 mmol) y amida Weinerb (1,6 g, 16,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió i-PrMgCl (10 ml, 19,2 mmol). La disolución se agitó a TA durante 5 min y se concentró. La disolución se acidificó hasta pH=7 con NH<sub>4</sub>Cl ac., y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y purificaron por cromatografía en columna con PE: EA=5:1 como el eluyente para dar **13-O** (1,9 g, 51,9 %). <sup>1</sup>H-RMN (*d*-DMSO) δ = 7,97 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

5

A una disolución de **13-O** (700 mg, 1,12 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (336 mg, 1,2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,3 g, 74,2 mmol) en dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (812 mg, 1,11 mmol). La mezcla se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a 80°C usando un baño de aceite durante 5 h. La disolución se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y se separó de la capa acuosa. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **13-P** (7,3 g, 70,5 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (*d*-DMSO) δ = 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

10

A una disolución de **13-P** (1,8 g, 6,4 mmol) en DCM (15 ml), se le añadieron DIPEA (3,3 g, 25,8 mmol) y TMSOTf (4,3 g, 19,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, y la disolución se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se evaporó a baja presión para generar el residuo bruto. El residuo se trató con una disolución de NBS (1,12 g, 6,4 mmol) en THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Después de 10 min, la disolución se inactivó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **13-Q** bruto (2,0 g) que se puede usar en la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,11 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

15

20

A una disolución de **13-Q** bruto (7,0 g, 19,6 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y EtOH (8 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1,1 g, 19,6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se inactivó por adición de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron usando salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **13-R** (4,0 g, 57,1 %). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,09-7,87 (m, 1H), 7,36-7,32(m, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 2H).

Una mezcla de **13-R** (720 mg, 2,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (552 mg, 4,0 mmol) y NH<sub>3</sub>/EtOH saturado (15/15 ml) en un tubo sellado se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se calentó hasta 50°C por 10 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar **13-S** bruto (0,6 g), que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 3H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H).

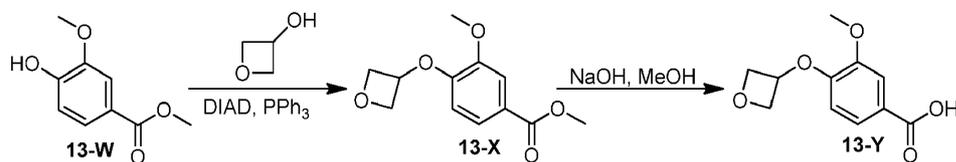
A una disolución de **13-T** (336 mg, 1,0 mmol), HATU (570 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (320 mg, 2,5 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió **13-S** (296 mg, 1,0 mmol) a 25°C. La disolución se agitó durante 3 h a 25°C. La mezcla se diluyó con disolución acuosa 1,0 N de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron usando salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando PE: EA=2:1 a 1:3 como el eluyente para dar **13-U** bruto (450 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-LCMS: m/z = 615,2 [M + H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **13-U** (450 mg, 0,73 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DMP (600 mg, 1,41 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando PE:EA=2:1 a 1:1 como el eluyente para dar **13-V** (300 mg). +ESI-LCMS: m/z = 613,1 [M + H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **13-V** (300 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC, se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep para dar el compuesto **1305** (80 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-LCMS: m/z = 493,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 13-4

Preparación del compuesto 13-Y

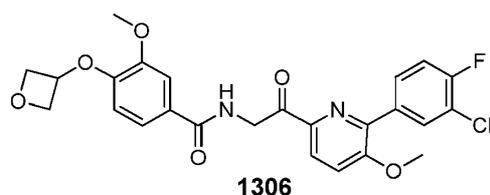


A una disolución de **13-W** (1 g, 5,95 mmol) y oxetan-3-ol (0,484 g, 6,54 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron DEAD (1,243 g, 7,14 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,87 g, 7,14 mmol). La disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 15 h. La disolución se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía para dar **13-X** (500 mg, 35,7%).

A una disolución de **13-X** (500 mg, 2,1 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH acuoso (5 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 4 h a 60°C, y se enfrió hasta TA. La mezcla se acidificó hasta pH=3 por adición de HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar **13-Y** (250 mg, 53,0%).

### Ejemplo 13-4a

Preparación del compuesto 1306

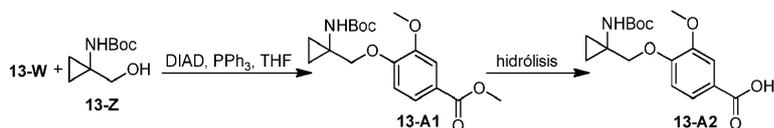


40

El compuesto **1306** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando **13-Y** y 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol como los materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **1306** en la forma de un sólido blanco (40 mg, 26,8 %). +ESI-MS: m/z 500,9 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 13-5

#### 5 Preparación del compuesto 13-A2

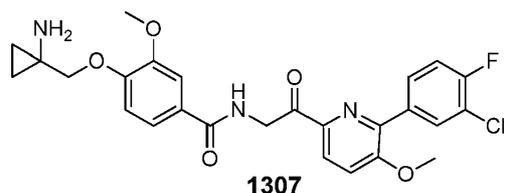


A una disolución de **13-W** (567 mg, 3,13 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron **3-Z** (750 mg, 3,75 mmol) y PPh<sub>3</sub> (982,5 mg, 3,75 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió DIAD (757,5 mg, 3,75 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar **13-A1** bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **13-A1** purificado (600 mg). +ESI-MS: m/z 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

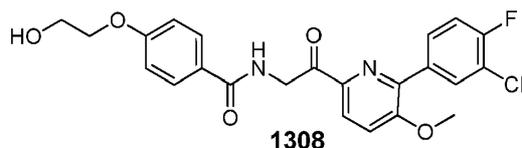
A una disolución de **13-A1** (300 mg, 1,64 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (2:1) se le añadieron 10 ml de KOH (460 mg, 8,24 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se extrajo con EA, y el pH de la capa acuosa se ajustó hasta aproximadamente 5 añadiendo una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, luego se extrajo con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar **13-A2** (150 mg). +ESI-MS: m/z 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13-4a

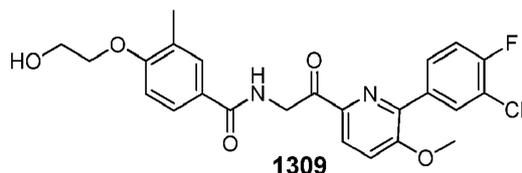
Preparación de los compuestos 1307-1315



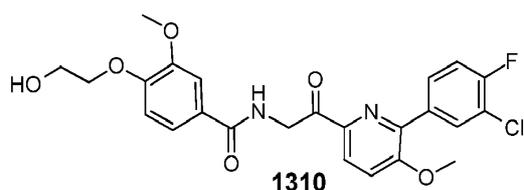
El compuesto **1307** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando **13-A2** y 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol como los materiales de partida. El compuesto **1307** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.



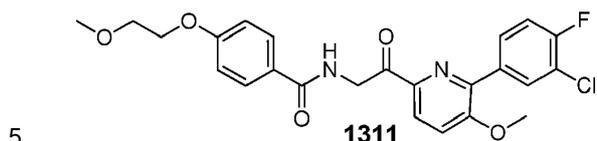
El compuesto **1308** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1308** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.



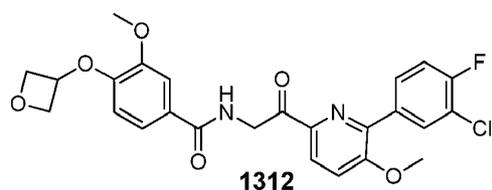
El compuesto **1309** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1309** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.



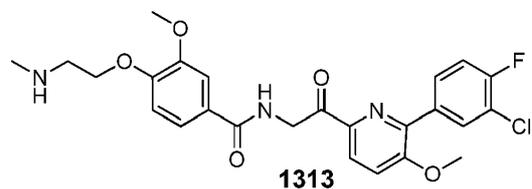
El compuesto **1310** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1300** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxibenzoato de metilo como los materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **1310** en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 489,1 [M+H]<sup>+</sup>.



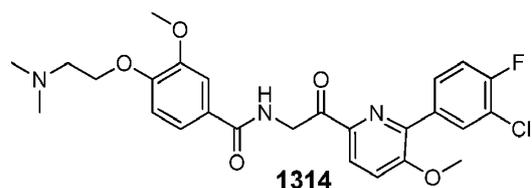
El compuesto **1311** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1311** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.



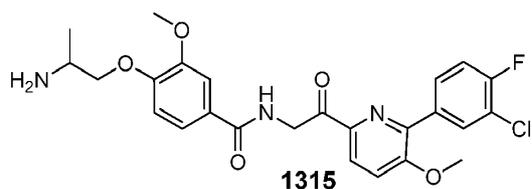
10 El compuesto **1312** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto 1351 usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y ácido 3-metoxi-4-(oxetan-3-iloxi) benzoico como los materiales de partida. El compuesto 1312 se obtuvo en la forma de un sólido blanco (40 mg, 26,8 %). +ESI-MS: m/z 500,9 [M +H]<sup>+</sup>.



15 El compuesto **1313** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1313** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (15 mg, 18,07 %). +ESI-MS: m/z 501,9 [M +H]<sup>+</sup>.



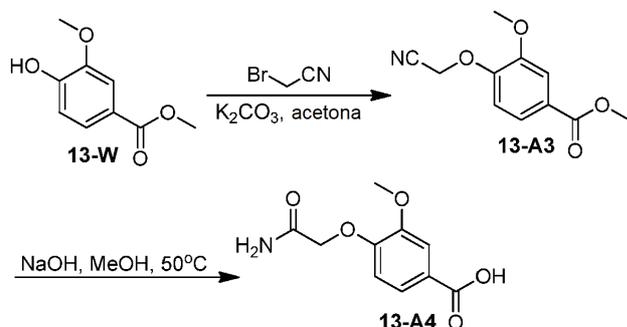
20 El compuesto **1314** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1314** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (20 mg, 18,07 %). +ESI-MS: m/z 516,1 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1315** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1315** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (30 mg, 20,13 %). +ESI-MS: m/z 502,1 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 13-6

#### 5 Preparación del compuesto 13-A4

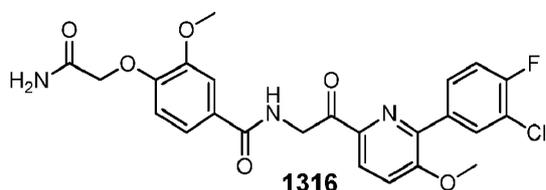


A una disolución de **13-W** (10 g, 54,9 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (19,7 g, 165 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,9 g, 108 mmol) a TA. La disolución se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para dar **13-A3** (10 g, 82,4%). +ESI-MS: m/z 222,0 [M +H]<sup>+</sup>.

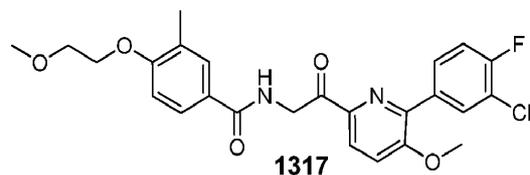
- 10 A una disolución de **13-A3** (4 g, 18,09 mmol) en metanol/THF (30 ml/30 ml) se le añadió disolución acuosa de NaOH (36 ml, 1M). La mezcla se agitó durante 2 h a 60°C. La disolución se enfrió hasta TA y se acidificó hasta pH=3 añadiendo disolución HCl 1N. El sólido se recogió por filtración, y la torta se lavó con EtOAc y se secó para dar **13-A4** (1,2 g, 29,4%). +ESI-MS: m/z 226,0 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13-6a

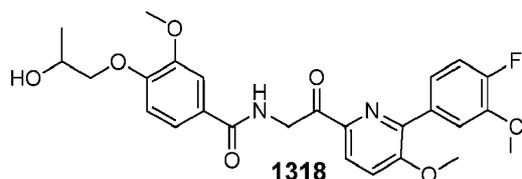
#### 15 Preparación de los compuestos 1316-1319



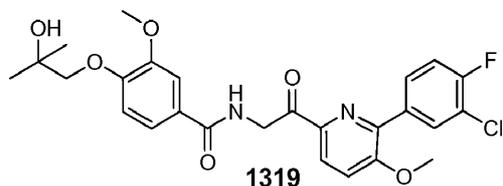
El compuesto **1316** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y el compuesto **13-A4** como los materiales de partida. El compuesto **1316** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (25 mg, 16,8 %). +ESI-MS: m/z 501,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 20 El compuesto **1317** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1317** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 487,1 [M + H]<sup>+</sup>.



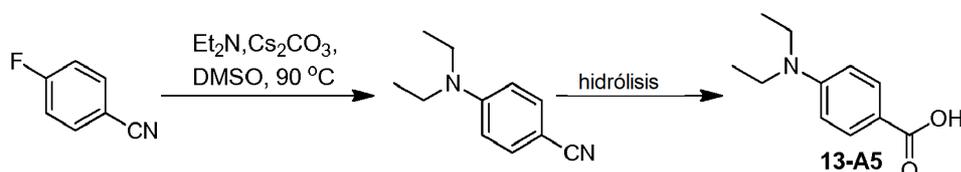
El compuesto **1318** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1318** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 503,0 [M +H]<sup>+</sup>.



- 5 El compuesto **1319** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1319** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 517,0 [M +H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 13-7

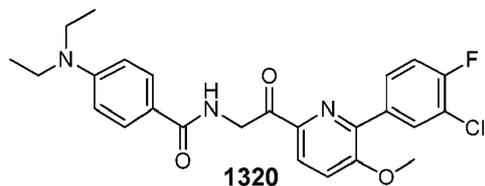
Preparación del compuesto 13-A5



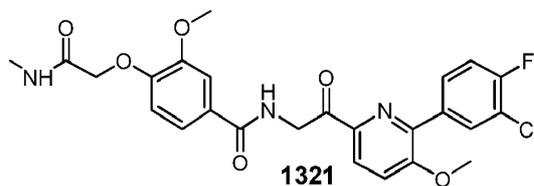
- 10 El compuesto **13-A5** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Shinozuka et al., Chemistry Letters (2006) 35(10):1090-1091.

#### Ejemplo 13-7a

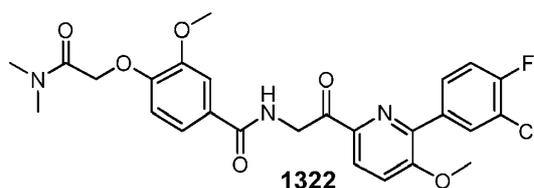
Preparación de los compuestos 1320-1334



- 15 El compuesto **1320** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y **13-A5** como los materiales de partida. El compuesto **1320** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,15 (dd, J=2,0, 7,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,00 (s a., 1H), 6,67 (d, J=9,0 Hz, 2H), 5,20 (d, J=4,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,42 (c, J=7,0 Hz, 4H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 6H).
- 20

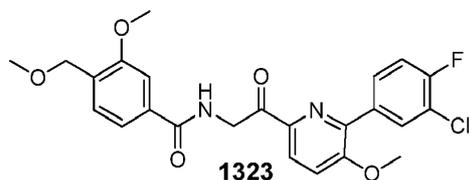


El compuesto **1321** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1321** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 516,0 [M +H]<sup>+</sup>;

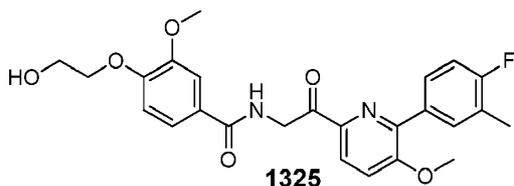


- 25
- 58

El compuesto **1322** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1322** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 529,9 [M +H]<sup>+</sup>.

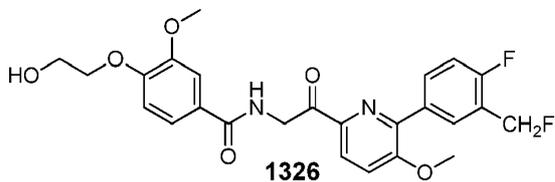


- 5 El compuesto **1323** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1351** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y ácido 3-metoxi-4-(metoximetil)benzoico como los materiales de partida. El compuesto **1323** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (130 mg). +ESI-MS: m/z 473,1 [M +H]<sup>+</sup>.

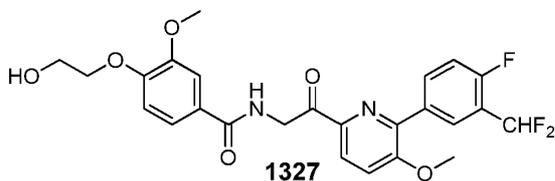


- 10 A una disolución agitada de **13-H** (150 mg, 0,267 mmol) en dioxina/H<sub>2</sub>O (50 ml) se le añadieron ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (51 mg, 0,3 mmol), KF (48 mg, 0,8 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,5 mg, 0,008 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La disolución se evaporó y purificó con gel de cromatografía en columna eluido con PE:acetona=8:1 como el eluyente para dar un compuesto intermedio (150 mg, 52,9 %). +ESI-MS: m/z 589,2 [M +H]<sup>+</sup>.

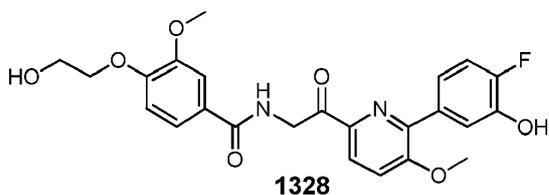
- 15 A una disolución del compuesto intermedio (150 mg, 0,34 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 min (según lo determinado por TLC, PE: EA=2:1). Después de la conversión, la disolución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se concentró para dar el compuesto bruto **1325**, que se purificó por HPLC prep para dar el compuesto purificado **1325** (32 mg, 16,2 %). +ESI-MS: m/z 469,2 [M +H]<sup>+</sup>;



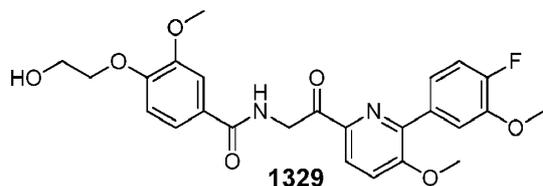
- 20 El compuesto **1326** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-(4-fluoro-3-(fluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el material de partida. El compuesto **1326** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 487,1 [M +H]<sup>+</sup>.



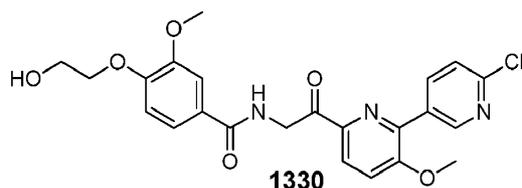
- 25 El compuesto **1327** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el material de partida. El compuesto **1327** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 505,1 [M +H]<sup>+</sup>.



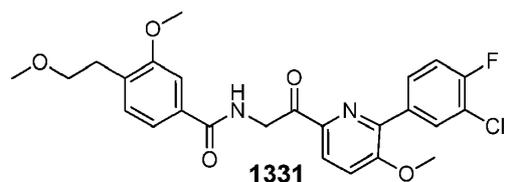
El compuesto **1328** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el material de partida. El compuesto **1328** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 471,1 [M + H]<sup>+</sup>.



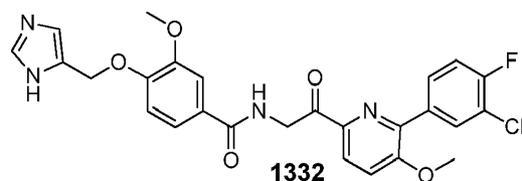
- 5 El compuesto **1329** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el material de partida. El compuesto **1329** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 485,1 [M + H]<sup>+</sup>.



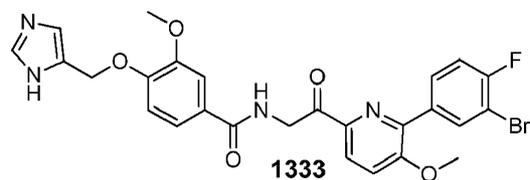
- 10 El compuesto **1330** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el material de partida. El compuesto **1330** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 472,1 [M + H]<sup>+</sup>.



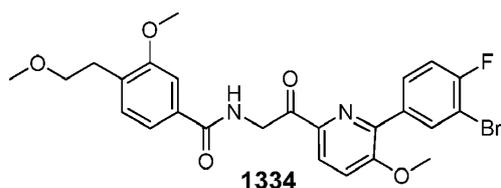
- 15 El compuesto **1331** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y ácido 3-metoxi-4-(2-metoxietil) benzoico como los materiales de partida. El compuesto **1331** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 487,1 [M + H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1332** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1332** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 525,1 [M + H]<sup>+</sup>.



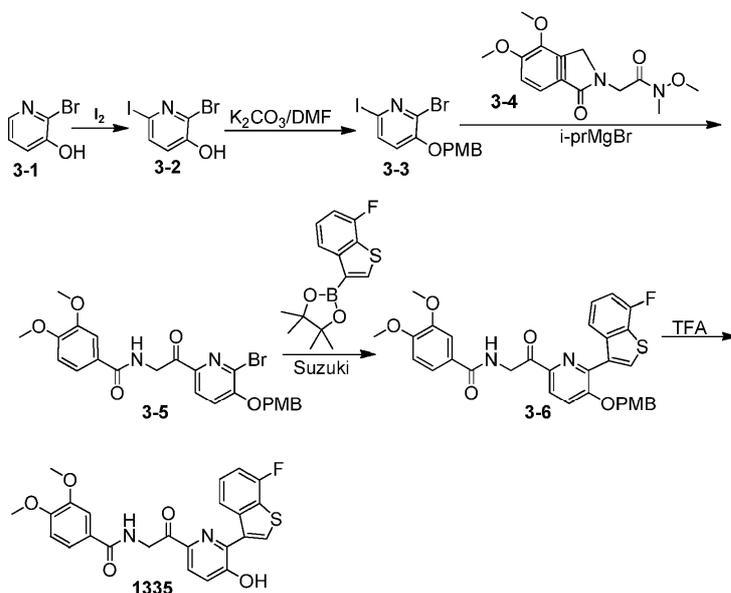
- 20 El compuesto **1333** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-amino-1-(6-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1333** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 568,0, 570,0 [M + H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1334** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo como los materiales de partida. El compuesto **1334** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 531,0 [M + H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 13-8

Preparación del compuesto 1335

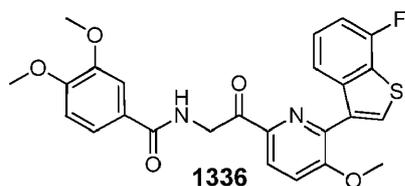


Los compuestos **3-2** y **3-3** se prepararon de acuerdo con los procedimientos provistos en las publicaciones PCT núm. WO 2011/109261 y WO 2011/068211.

- 10 A una disolución de **3-3** bruto (500 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron **3-4** (338 mg, 1,2 mmol) y *i*-PrMgCl (2,4 ml, 4,8 mmol). La disolución se agitó a TA durante 5 min. La disolución se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac., y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó y purificó por gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=1:3 para dar **3-5** (0,30 g, rendimiento: 48,6%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ = 8,60 - 8,76 (m, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,38 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,38 Hz, 1 H), 7,36 - 7,56 (m, 5 H), 6,94 - 7,07 (m, 4 H), 5,31 (s, 2 H), 4,79 (d, *J*=5,51 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H).

- 15 A una disolución de **3-5** bruto (200 mg, 0,39 mmol) en DME:H<sub>2</sub>O=10:1 (5 ml) bajo N<sub>2</sub> se le añadieron CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (381 mg, 1,17 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,6 mg, 0,01 mmol) y dioxaborolano (162,6 mg, 0,58 mmol). La mezcla se calentó hasta 85°C durante 3 h. La reacción se vigiló por TLC (PE:EA=1:1). Después de completar la conversión, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=1:1 para dar **3-6** (20 mg, rendimiento: 8,7%).

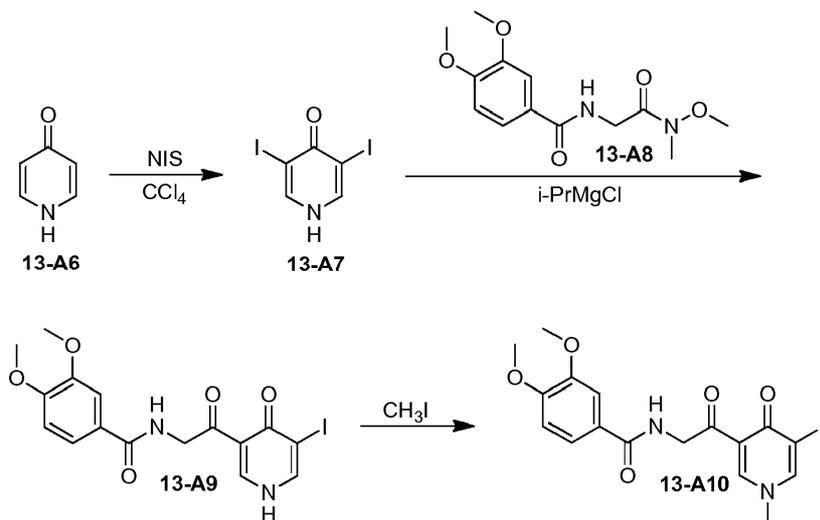
- 20 A una disolución agitada de **3-6** (200 mg, 0,34 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió TFA (0,2 ml). Después de la conversión completa, la mezcla se lavó con carbonato de sodio saturado. La fase orgánica se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **1335** (10 mg, 6,3 %). +ESI-MS: m/z = 467,1 [M + H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1336** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1300** usando N-(2-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3,4-dimetoxibenzamida y 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como los materiales de partida. El compuesto **1336** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z = 481,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo de referencia 13-9

Preparación de los compuestos 13-A9 y 13-A10



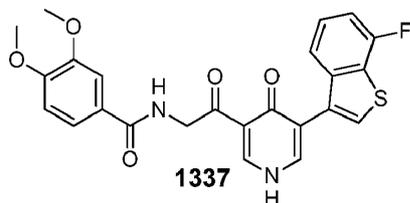
10 A una disolución agitada de **13-A6** (1,0 g, 10,5 mmol) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) se le añadió NIS (4,7 g, 21 mmol), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 12 h. La disolución se evaporó y disolvió con DCM. La disolución se acidificó hasta pH=8 con NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso, y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó y purificó con gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=1:3 como el eluyente para dar **13-A7** (2,0 g, 55,6%). +ESI-MS: m/z = 347,8 [M + H]<sup>+</sup>.

15 A una disolución de **13-A7** bruto (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron **13-A8** (0,77 g, 2,7 mmol) y i-PrMgBr (7,7 ml, 10 mmol). La disolución se agitó a TA durante 5 min y luego se evaporó. La disolución se acidificó hasta pH=8 con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó y purificó con gel de cromatografía en columna con PE: EtOAc=1:1 como el eluyente para dar **13-A9** (0,5 g, 41,7%). +ESI-MS: m/z = 442,0 [M + H]<sup>+</sup>.

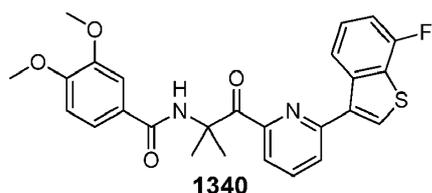
20 A una disolución de **13-A9** (0,5 g, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (455,4 mg, 3,3 mmol) y MeI (156 mg, 1,1 mmol). Después de 30 min, la disolución se evaporó y purificó con gel de cromatografía en columna eluido con PE:EA=1:5 como el eluyente para dar **13-A10** (0,3 g, 60,1%). +ESI-MS: m/z = 457,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 13-9a

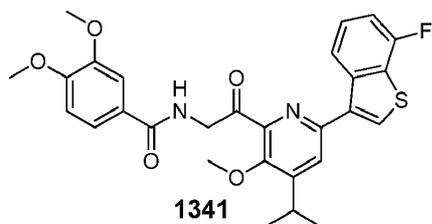
Preparación del compuesto 1337



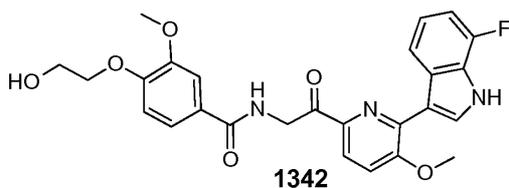
25 A una disolución de **13-A9** bruto (200 mg, 0,9 mmol) en DME: H<sub>2</sub>O=10:1 (2 ml) bajo N<sub>2</sub> se le añadieron CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (590 mg, 1,8 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,027 mmol) y **12-C** (500 mg, 1,8 mmol). La mezcla se calentó hasta 85°C durante 3 h (según lo vigilado por TLC, PE: EA=1:3). Después de la conversión, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **1337** (5 mg, 2,3 %). +ESI-MS: m/z = 467,1 [M + H]<sup>+</sup>.



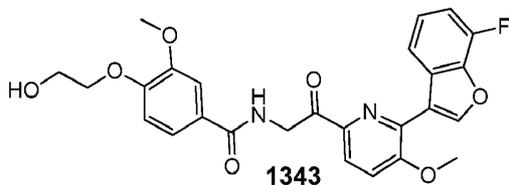
El compuesto **1340** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1300** usando 2-amino-2-metilpropanoato de metilo y 2,6-dibromopiridina como los materiales de partida. El compuesto **1340** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 479,1 [M +H]<sup>+</sup>.



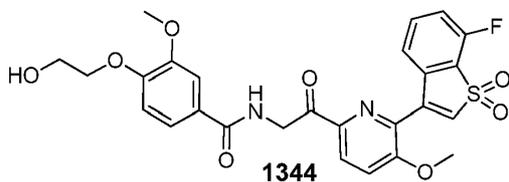
5 El compuesto **1341** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1300** usando 2,6-diiodo-4-isopropil-3-metoxipiridina como el material de partida. El compuesto **1341** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 523,1[M+H]<sup>+</sup>.



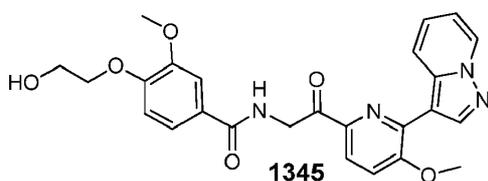
10 El compuesto **1342** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 7-fluoro-3-(4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol como el material de partida. El compuesto **1342** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 494,2; [M +H]<sup>+</sup>.



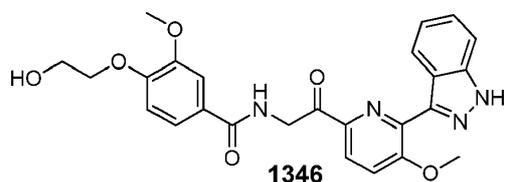
15 El compuesto **1343** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 2-(7-fluorobenzofuran-3-il)-4,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el material de partida. El compuesto **1343** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 495,1 [M +H]<sup>+</sup>.



20 El compuesto **1344** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 1,1-dióxido de 7-fluoro-3-(tributilestañil)benzo[b]tiofeno como el material de partida. El compuesto **1344** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 543,1 [M +H]<sup>+</sup>.



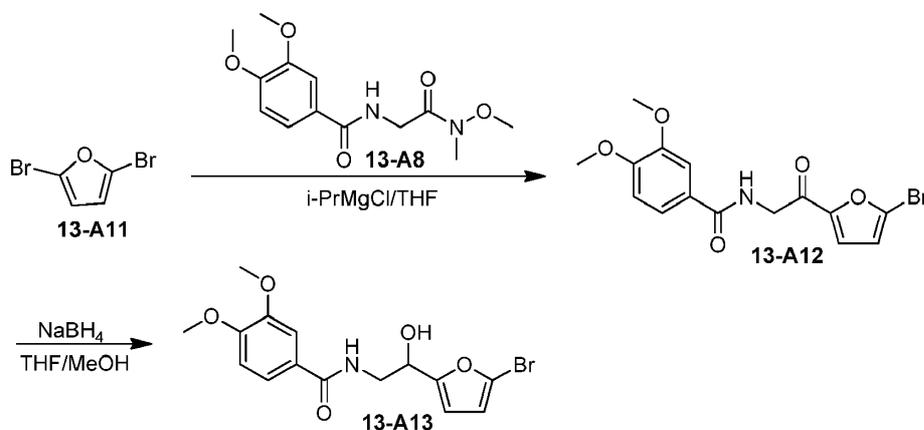
El compuesto **1345** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 3-(trimetilestañil)pirazolo[1,5-a]piridina como el material de partida. El compuesto **1345** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 476,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 5 El compuesto **1346** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3-(trimetilestañil)-1H-indazol como el material de partida. El compuesto **1346** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 477,4 [M +H]<sup>+</sup>.

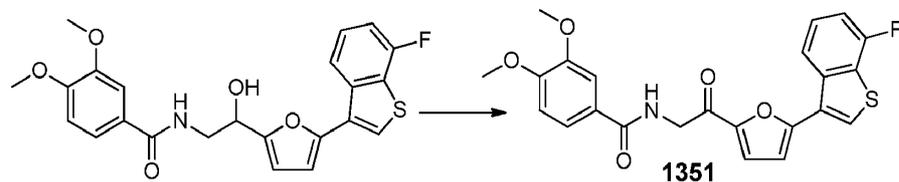
### Ejemplo de referencia 13-10

Preparación del compuesto 13-A13



- 10 Un matraz de 50 ml con una varilla agitadora magnética se cargó con **13-A11** (223 mg, 1,0 mmol), amida Weinreb (**13-A8**, 282 mg, 1,0 mmol) y THF (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La disolución se trató con i-PrMgCl (1,3 M, 2,0 eq.) gota a gota a TA. La mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron agua (50 ml) y EA (50 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE) para dar **13-A12** en la forma de un sólido (332 mg, 90%). +ESI-MS: m/z 367,0, 369,0 [M +H]<sup>+</sup>.

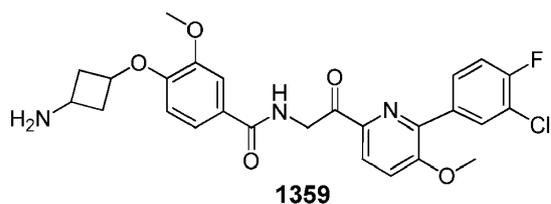
- 15 A una disolución agitada de **13-A12** (368 mg, 1,0 mmol) en MeOH/THF (5 ml/5 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (380 mg, 10 mmol) en porciones hasta que se consumieron todos los materiales de partida. Los extractos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc=2:1) para dar **13-A13** en la forma de un aceite incoloro (370 mg, 100%). +ESI-MS: m/z 369,0, 371,0 [M +H]<sup>+</sup>.



- 25 A una disolución de N-(2-(5-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)furan-2-il)-2-hidroxi-etil)-3,4-dimetoxibenzamida (88 mg, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió DMP (170 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se concentró a baja presión para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA) para dar el compuesto **1351** en la forma de un sólido blanco (68 mg, 80%). +ESI-MS: m/z 439,9 [M +H]<sup>+</sup>.

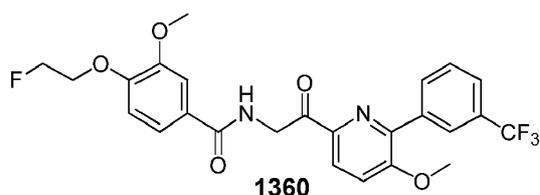
### Ejemplo 13-10a

Preparación de los compuestos 1359-1360



El compuesto **1359** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1310** usando 2-amino-1-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-2-il) etanol y ácido 4-(3-((terc-butoxicarbonil) amino) ciclobutoxi)-3-metoxibenzoico como los materiales de partida. El compuesto **1359** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 513,9 [M+H]<sup>+</sup>.

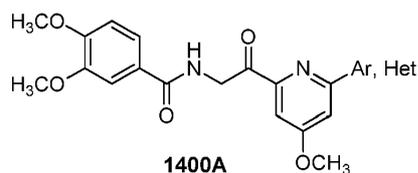
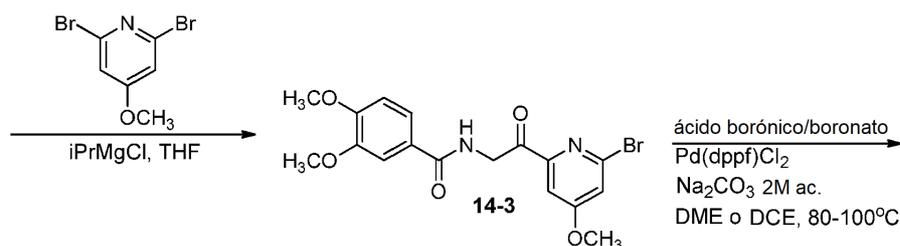
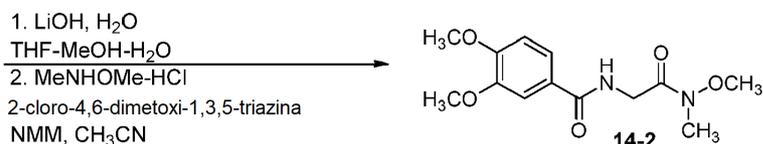
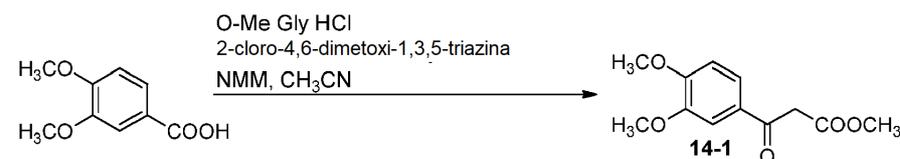
5



El compuesto **1360** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto **1325** usando **3-H** y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico como el material de partida. El compuesto **1360** se obtuvo en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 505,2 [M +H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 14-1

Preparación del compuesto general 1400A



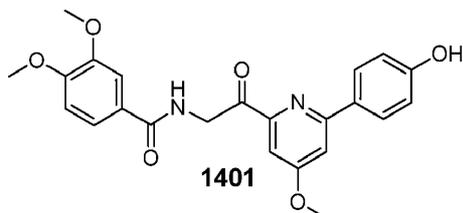
Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (15,0 g, 82,4 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (20,1 g, 115 mmol) y NMM (18,4 ml, 132 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron hidrócloruro de glicina metiléster (12,4 g, 99,0 mmol) y NMM (10,9 ml, 99,0 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc y la porción orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **14-1** bruto (21,1 g) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

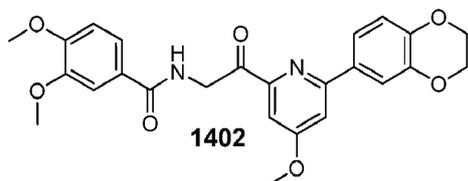
Se añadió monohidrato de LiOH (11,0 g, 261 mmol) a **14-1** (21,1 g) disuelto en una mezcla 2:1:1 THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (80 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con agua y la porción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) y se añadieron 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (14,4 g, 107 mmol) y NMM (14,5 ml, 132 mmol) a la mezcla. Después de 30 min, se añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (10,4 g, 107 mmol) y NMM (11,7 ml, 107 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y la porción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **14-2** (9,5 g). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 283,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Se añadió una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (3,0 ml, 6,04 mmol) a una disolución de 2,6-dibromo-4-metoxipiridina (800 mg, 3,02 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se añadió mediante cánula una disolución de **14-2** (500 mg, 1,77 mmol) en THF (5 ml), que había sido previamente calentada hasta 40 °C. La reacción se agitó a 40°C durante 1 h, se enfrió hasta TA y se inactivó con disolución acuosa de HCl 1M. La porción orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **14-3** en la forma de un sólido blanco (200 mg, 27%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 409,10 [M+H]<sup>+</sup>.

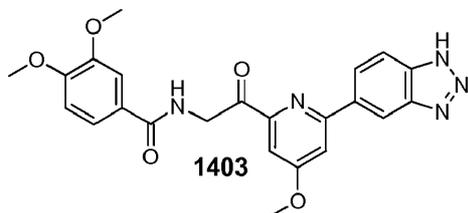
Una mezcla de **14-3** (170 mg, 0,390 mmol), ácido borónico/éster (0,975 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14,0 mg, 0,019 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (disolución 2M, 585 ul, 1,17 mmol) en DME (7 ml) se desgaseó y calentó hasta 85°C durante 2 h (o hasta que desapareció el material de partida). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc) proporcionó el compuesto **1400A**.



El compuesto **1401** se obtuvo sometiendo a reacción **14-3** con ácido (4-hidroxifenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 14-1. El compuesto **1401** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (26%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 423,18 [M+H]<sup>+</sup>.



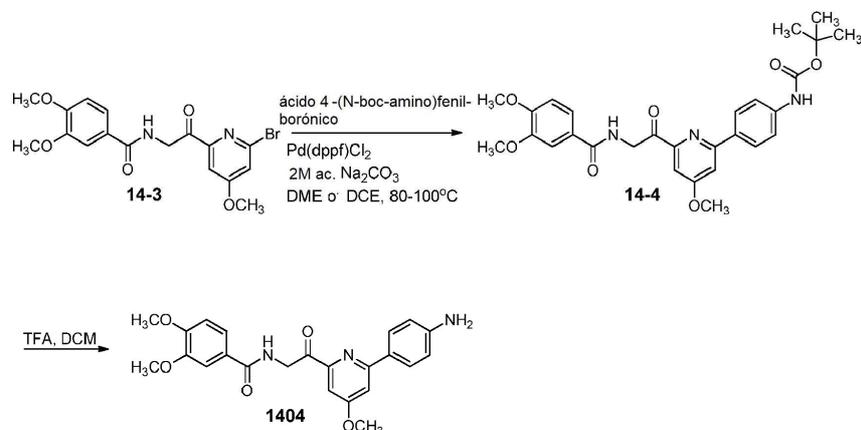
El compuesto **1402** se obtuvo sometiendo a reacción **14-3** con ácido 1,4-benzodioxano-6-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 14-1. El compuesto **1402** se obtuvo en la forma de un sólido gris (42%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 465,20 [M+H]<sup>+</sup>.



Se desgaseó y agitó una mezcla de **14-3** (100 mg, 0,240 mmol), 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifenilmetil)-1H-1,2,3-benzotriazol (233 mg, 0,480 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26,0 mg, 0,036 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (disolución 2M, 360 ul, 0,720 mmol) en DME (2 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 48 h. Se añadieron agua y DCM. La mezcla se filtró y la porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó 3,4-dimetoxi-N-(2-{4-metoxi-6-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]piridin-2-il}-2-oxoetil)benzamida (90 mg, 54%). Este compuesto se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TFA (1 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar **1403** en la forma de un sólido blanquecino (8 mg, 14%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 448,22 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14-2**

Preparación del compuesto 1404

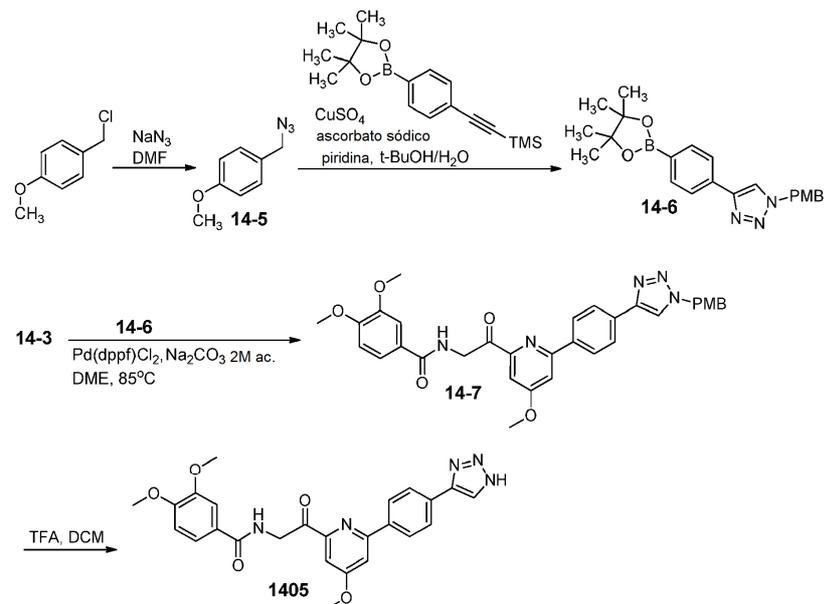


5 Una mezcla de **14-3** (130 mg, 0,320 mmol), ácido 4-(N-boc-amino)fenil-borónico (111 mg, 0,470 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (33,0 mg, 0,047 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 320 ul, 0,640 mmol) en DME (3,2 ml) se desgaseó y agitó a 85°C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron al vacío. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 30:70) proporcionó **14-4** en la forma de un sólido gris (75 mg, 45%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 522,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Se añadió TFA (300 ul) a una mezcla de **14-4** (75 mg, 0,026 mmol) en DCM (1 ml). Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM y la porción orgánica se lavó con disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar **1404** en la forma de un sólido gris (11 mg, 18%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 422,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 14-3**

Preparación del compuesto 1405



15

Se añadió azida de sodio (249 mg, 3,83 mmol) a una disolución de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (500 mg, 3,19 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  y la porción orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. La porción acuosa se retroextrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las porciones orgánicas combinadas

se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar **14-5** en la forma de un aceite incoloro (500 mg, 96%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,85 (s, 3 H), 4,30 (s, 2 H), 6,95 (d,  $J=8,8$  Hz, 2 H), 7,28 (d,  $J=8,8$  Hz, 2 H).

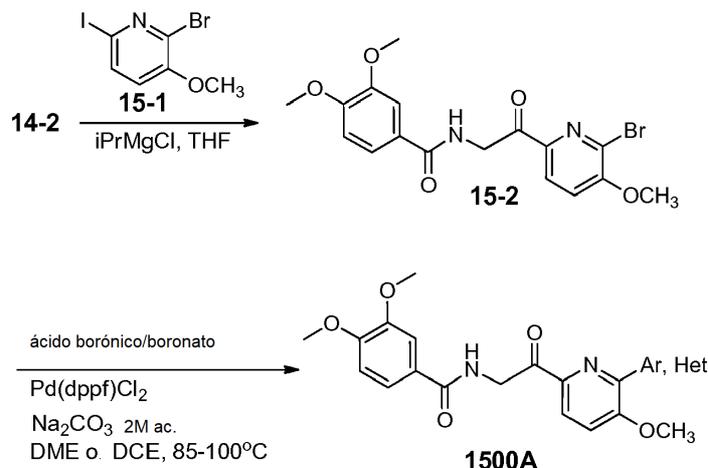
5 Una mezcla de **14-5** (500 mg, 3,06 mmol), trimetil(2-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil) silano (120 mg, 0,399 mmol),  $\text{CuSO}_4$  (7,0 mg, 0,041 mmol), disolución acuosa de ascorbato sódico 0,1M (416  $\mu\text{l}$ , 0,041 mmol) y piridina (504  $\mu\text{l}$ , 6,24 mmol) en una mezcla 2:1 de *t*-BuOH- $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) se agitó con calor a  $60^\circ\text{C}$  durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; las capas se separaron y la fase acuosa se retroextrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar **14-6** bruto (140 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,96 (s, 12 H), 3,82 (s, 3 H), 5,59 (s, 2 H), 6,97 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,37 (d,  $J=8,5$  Hz, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,78-7,84 (m, 3 H), 8,32 (d,  $J=10,3$  Hz, 1 H).

10 Una mezcla de **14-3** (106 mg, 0,259 mmol), **14-6** (140 mg, 0,358 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (28,4 mg, 0,038 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (disolución 2M, 323  $\mu\text{l}$ , 0,646 mmol) en DME (5 ml) se desgaseó y agitó con calor hasta  $85^\circ\text{C}$  durante 50 min. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **14-7** en la forma de un sólido blanco (43 mg, 28%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 594,20 [ $\text{MH}^+$ ].

15 El compuesto **14-7** se disolvió en TFA (5 ml), y la disolución se calentó hasta  $65^\circ\text{C}$ . Después de 48 h, la mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 2M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **1405** en la forma de un sólido amarillo ligero (10 mg, 29%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 474,20 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

### Ejemplo 15-1

Preparación del compuesto general 1500A

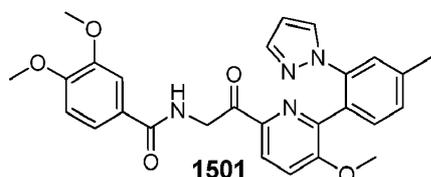


25 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2M en THF, 22,0 ml, 44,0 mmol) a una disolución de **15-1** (8,30 g, 13,2 mmol) y **14-2** (5,00 g, 8,80 mmol) en THF seco (60 ml). La reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCL y la mezcla se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó a presión reducida. La trituración del residuo con una mezcla 1:1 DCM-MeOH proporcionó **15-2** en la forma de un sólido blanquecino (3,80 g, 53%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,97 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 5,14 (d,  $J=4,5$  Hz, 2 H), 6,94 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,03 (s a., 1 H), 7,27 (d,  $J=8,5$  Hz, 1 H), 7,46 (dd,  $J=8,3, 2,0$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H).

30 Procedimiento general A (**1500A**): Una mezcla de **15-2** (0,390 mmol), ácido borónico/éster (0,975 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,019 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 1,17 mmol) en DME (7 ml) se desgaseó y calentó hasta  $85^\circ\text{C}$  durante 2 h (o hasta que desapareció el material de partida). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto **1500A**.

35 Procedimiento general B (**1500A**): Una mezcla de N-(2-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3,4-dimetoxibenzamida (**B-2**, 0,245 mmol), KF (0,980 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,025 mmol) y ácido borónico/boronato (0,370 mmol) en DMF seca (1 ml) se calentó hasta  $85^\circ\text{C}$ . Cuando se completó (monitoreo TLC o UPLC), la mezcla

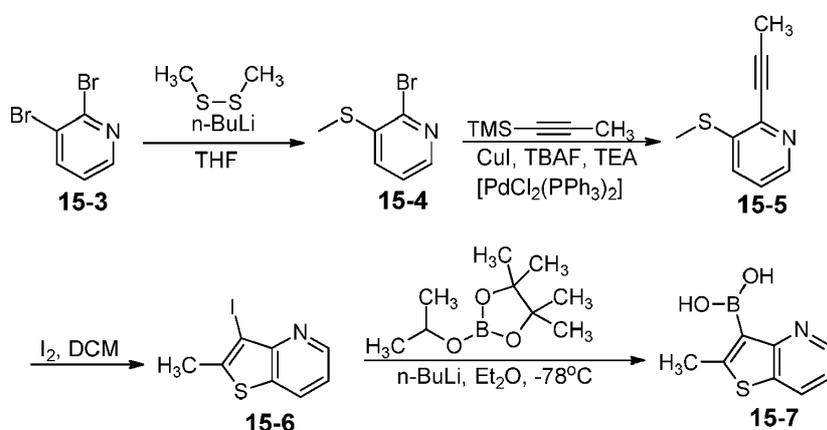
se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto **1500A**.



- 5 El compuesto **1501** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [4-metil-2-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1501** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (18%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 487,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo de referencia 15-2

Preparación del compuesto 15-7



- 10 Se añadió *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 6,5 ml, 10,5 mmol) a una disolución de 2,3-dibromopiridina (**15-3**, 2,50 g, 10,8 mmol) en THF seco (45 ml), que se pre-enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 1 h, se añadió dimetil disulfuro (2,25 ml, 21,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla se dejó alcanzar TA. Se añadió agua y la porción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) filtraron y evaporaron. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó **15-4** en la forma de un aceite pardo (670 mg, 30%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45-2,57 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,41 (dd,  $J=7,9, 1,4$  Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J=4,5, 1,5$  Hz, 1H).

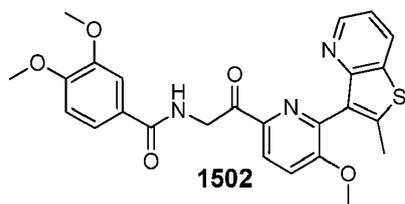
- 20 A una mezcla de **15-4** (1,2 g, 5,9 mmol), 1-(trimetilsilil)propino (662 mg, 5,90 mmol) y yoduro de cobre (I) (55,0 mg, 0,290 mmol) en TEA (37,5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1M en THF, 17,9 ml). La mezcla se desgaseó durante 30 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (203 mg, 0,290 mmol) y la mezcla se agitó a  $40^\circ\text{C}$  bajo argón durante la noche. Se añadió EtOAc y la porción orgánica se lavó con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó **15-5** en la forma de un aceite amarillo (200 mg, 20%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,08-2,25 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,19 (dd,  $J=8,2, 4,6$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J=8,0, 1,0$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J=3,8$  Hz, 1H).

- 25 Se añadió gota a gota yodo (464 mg, 1,83 mmol) disuelto en DCM (12,5 ml) a una disolución de **15-5** (200 mg, 1,22 mmol) en DCM (12,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó **15-6** en la forma de un sólido amarillo (210 mg, 62%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,70 (s, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H), 8,06 (dd,  $J=8,0, 1,3$  Hz, 1H), 8,76 (dd,  $J=4,5, 1,3$  Hz, 1H).

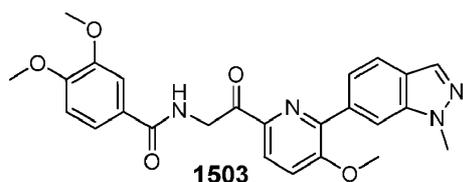
- 30 Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (disolución 1,6M en hexano, 489  $\mu\text{l}$ , 0,790 mmol) a una disolución de **15-6** (210 mg, 0,760 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (4 ml), que se había pre-enfriado a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (162  $\mu\text{l}$ , 0,790 mmol) y la mezcla se dejó agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se dejó alcanzar TA y se añadió agua. La porción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (agua- $\text{CH}_3\text{CN}$ , 100:0-0:100) para dar **15-7** en la forma de un sólido blanco (48 mg, 31%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 193,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 15-2a

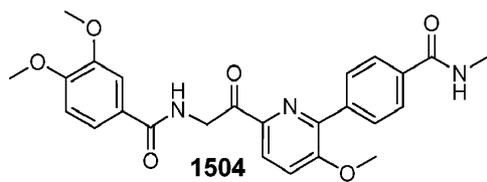
## Preparación de los compuestos 1502-1540



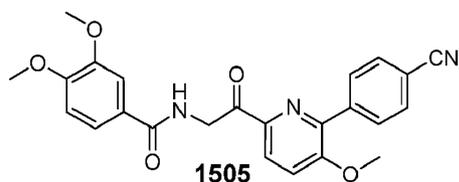
- 5 Se obtuvo el compuesto **1502** sometiendo a reacción **15-2** con **15-7** de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1502** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (50%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 478,15 [M+H]<sup>+</sup>.



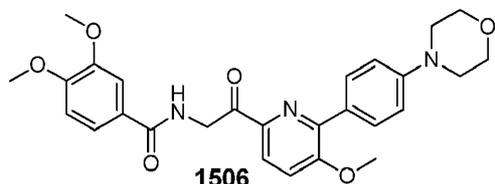
El compuesto **1503** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 1-metil-1H-indazol-6-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1503** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (53%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 461,18 [M+H]<sup>+</sup>.



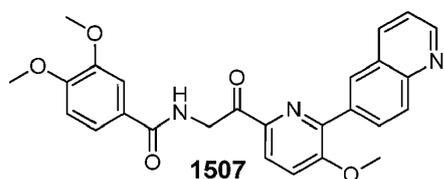
- 10 El compuesto **1504** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [4-(metilcarbamoyl)fenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1504** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (7%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 464,17 [M+H]<sup>+</sup>.



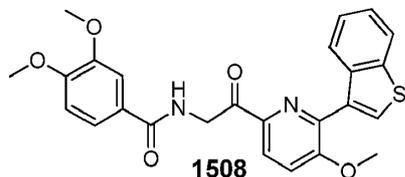
- 15 El compuesto **1505** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [(4-cianofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1505** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (48%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 432,15 [M+H]<sup>+</sup>.



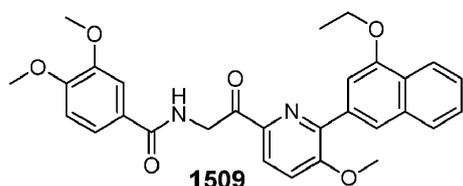
- 20 El compuesto **1506** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 4-morfolina-fenil-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1506** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (83%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 492,19 [M+H]<sup>+</sup>.



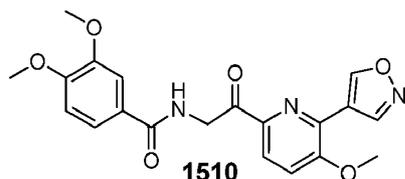
El compuesto **1507** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (quinolin-6-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1507** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (62%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 458,20 [M+H]<sup>+</sup>.



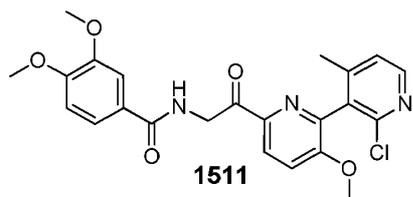
El compuesto **1508** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (1-benzotiofen-3-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1508** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (59%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 463,13 [M+H]<sup>+</sup>.



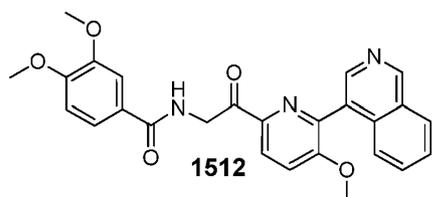
El compuesto **1509** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (3-etoxinaftalen-1-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1509** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (31%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 501,20 [M+H]<sup>+</sup>.



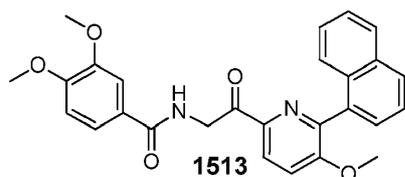
El compuesto **1510** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (1,2-oxazol-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1510** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (43%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 398,09 [M+H]<sup>+</sup>.



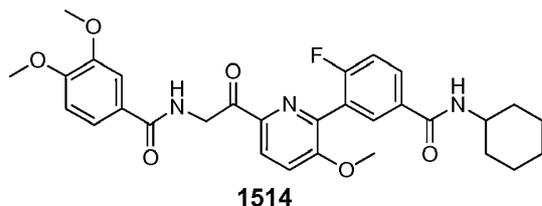
El compuesto **1511** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2-cloro-4-metilpiridin-3-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1511** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (19%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 456,14 [M+H]<sup>+</sup>.



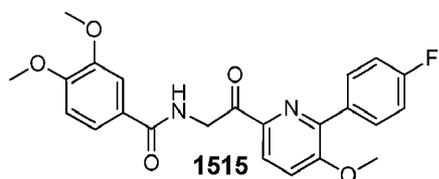
El compuesto **1512** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (isoquinolin-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1512** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (38%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 458,17 [M+H]<sup>+</sup>.



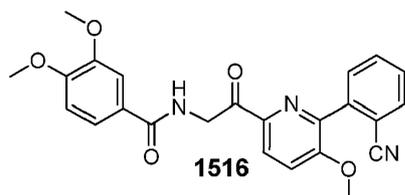
El compuesto **1513** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (naftalen-1-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1513** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (38%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 457,17 [M+H]<sup>+</sup>.



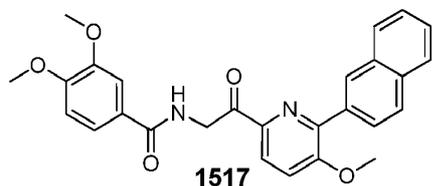
5 El compuesto **1514** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [5-(ciclohexilcarbamoyl)-2-fluorofenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1514** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (45%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 550,21 [M+H]<sup>+</sup>.



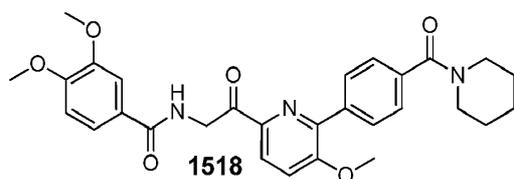
10 El compuesto **1515** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1515** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (79%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 425,16 [M+H]<sup>+</sup>.



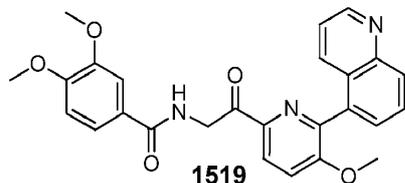
15 El compuesto **1516** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2-cianofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1516** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (36%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 432,16 [M+H]<sup>+</sup>.



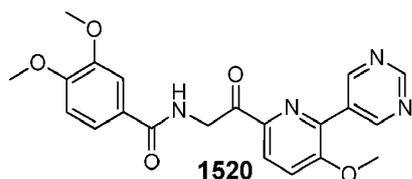
20 El compuesto **1517** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (naftalen-2-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1517** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (53%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 457,16 [M+H]<sup>+</sup>.



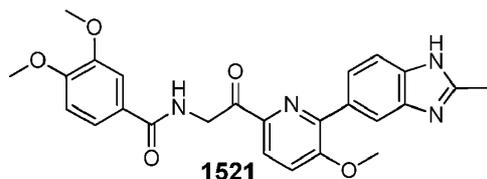
El compuesto **1518** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido {4-[(piperidin-1-il)carbonil]fenil}borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1518** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (79%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 518,20 [M+H]<sup>+</sup>.



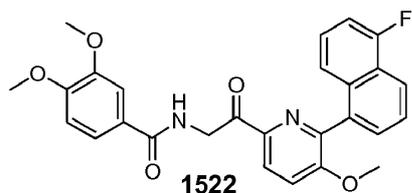
- 5 El compuesto **1519** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (quinolin-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1519** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (53%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 458,20 [M+H]<sup>+</sup>.



- 10 El compuesto **1520** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido pirimidina-5-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1520** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (45%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 409,16 [M+H]<sup>+</sup>.

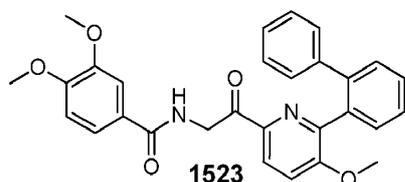


- 15 El compuesto **1521** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con 2-metil-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1521** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (15%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 461,17 [M+H]<sup>+</sup>.

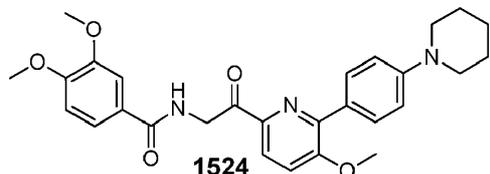


El compuesto **1522** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con 2-(5-fluoronaftalen-1-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1522** se obtuvo en la forma de un sólido rosado ligero (80%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 475,15 [M+H]<sup>+</sup>.

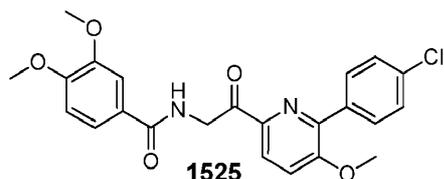
- 20 2-(5-fluoronaftalen-1-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano: Una mezcla de 1-bromo-5-fluoronaftaleno (350 mg, 1,55 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (700 mg, 3,10 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (56,0 mg, 0,077 mmol) y KOAc (608 mg, 6,20 mmol) en DMF (4,5 ml) se desgaseó y calentó 85°C durante 50 min. Después de enfriar hasta TA, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (320 mg, 80%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,12 (s, 6 H), 3,91 (s, 4 H), 7,15 (dd, J=10,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (td, J=8,1, 6,1 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=8,2, 7,1 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,5 Hz, 1 H).



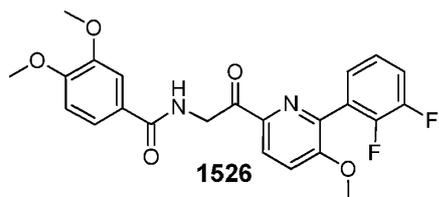
El compuesto **1523** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 2-bifenilborónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1523** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (77%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 483,19 [M+H]<sup>+</sup>.



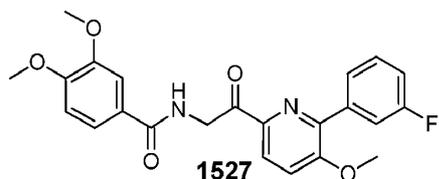
- 5 El compuesto **1524** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con hidrocloreuro de ácido [4-(piperidin-1-il)fenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1524** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (84%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 490,22 [M+H]<sup>+</sup>.



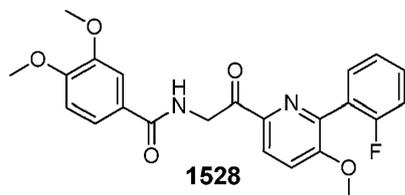
- 10 El compuesto **1525** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (4-clorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1525** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (83%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 441,13 [M+H]<sup>+</sup>.



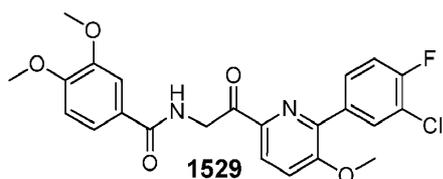
- 15 El compuesto **1526** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2,3-difluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1526** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (69%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 443,13 [M+H]<sup>+</sup>.



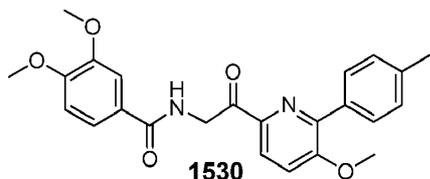
El compuesto **1527** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (3-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1527** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (72%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 425,17 [M+H]<sup>+</sup>.



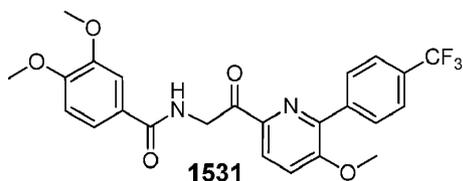
- 20 El compuesto **1528** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1528** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (56%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 425,15 [M+H]<sup>+</sup>.



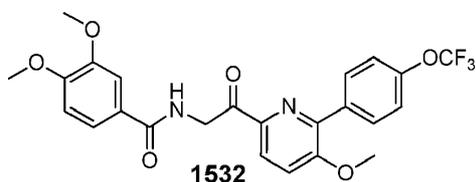
El compuesto **1529** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1529** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (87%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 459,11 [M+H]<sup>+</sup>.



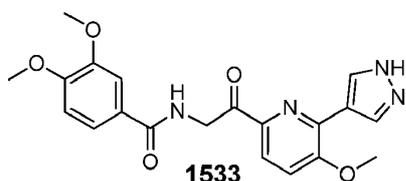
5 El compuesto **1530** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (4-metilfenil)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1530** se obtuvo en la forma de un sólido anaranjado ligero (72%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 421,17 [M+H]<sup>+</sup>.



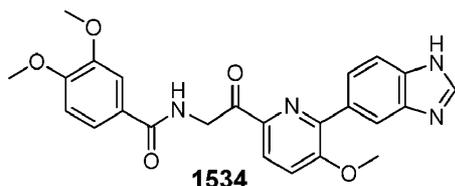
10 El compuesto **1531** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1531** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (79%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 475,12 [M+H]<sup>+</sup>.



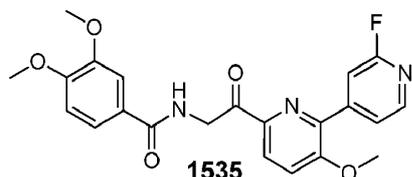
15 El compuesto **1532** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1532** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (72%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 491,13 [M+H]<sup>+</sup>.



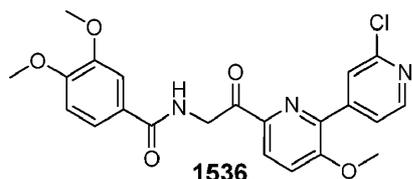
20 El compuesto **1533** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (1H-pirazol-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1533** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (55%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 397,15 [M+H]<sup>+</sup>.



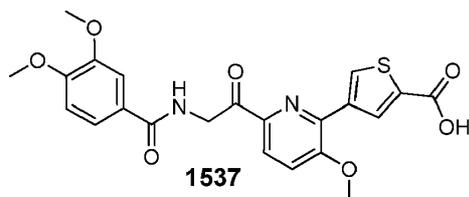
El compuesto **1534** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (1H-1,3-benzodiazol-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. El compuesto **1534** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (34%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 447,20 [M+H]<sup>+</sup>.



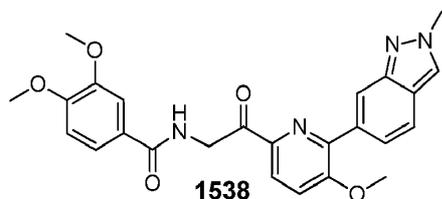
- 5 El compuesto **1535** (75%) se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 426,16 [M+H]<sup>+</sup>.



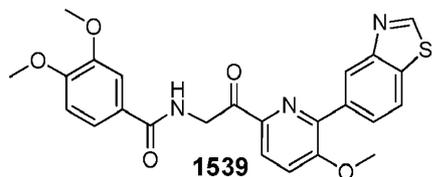
- 10 El compuesto **1536** (61%) se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general A. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 442,10 [M+H]<sup>+</sup>.



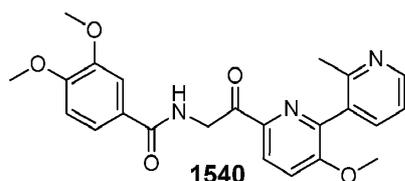
- 15 El compuesto **1537** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 4-(dihidroxiboranil)tiofeno-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general B. El compuesto **1537** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (7%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 457,10 [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1538** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 2-metil-2H-indazol-6-il-6-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general B. El compuesto **1538** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (21%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 461,20 [M+H]<sup>+</sup>.



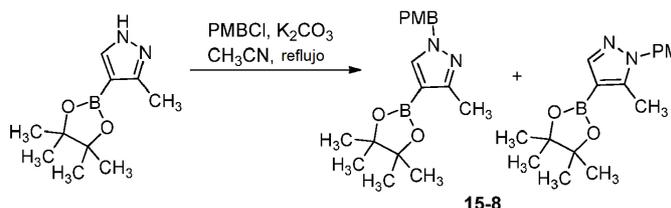
- 20 El compuesto **1539** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general B. El compuesto **1539** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (37%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 464,10 [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1540** se obtuvo sometiendo a reacción **15-2** con ácido 2-metilpiridin-3-il-3-borónico de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 15-1, Procedimiento general B. El compuesto **1540** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (46%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 422,20 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo de referencia 15-3

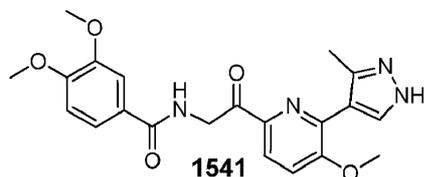
Preparación del compuesto 15-8



Una mezcla de 3-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (252 mg, 1,21 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (230 mg, 1,21 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg, 1,21 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 ml) se agitó con calor hasta reflujo durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró y la porción orgánica se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó **15-8** en la forma de una mezcla de regioisómeros (320 mg, 80%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 329,17 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 15-3a

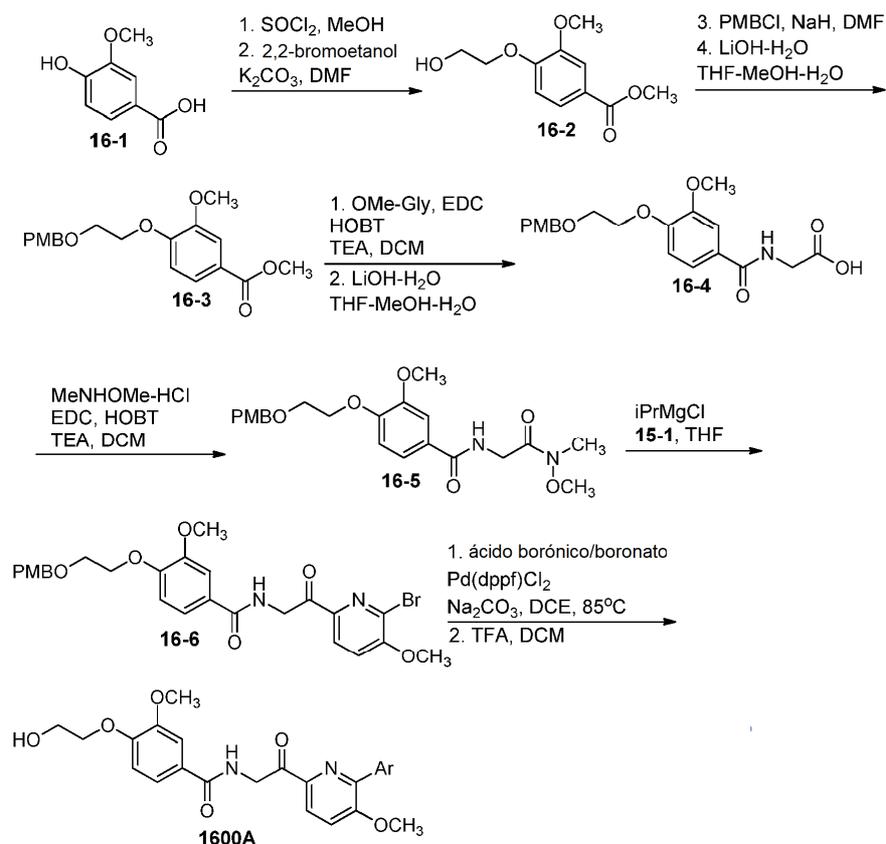
Preparación del compuesto 1541



Una mezcla de **15-8** (250 mg, 0,761 mmol), **15-2** (124 mg, 0,300 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51,0 mg, 0,150 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> ac. (disolución 2M, 450 ul, 0,900 mmol) en DME (2,5 ml) se calentó hasta 120 °C bajo irradiación de microondas. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA y la disolución se calentó hasta 65°C durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en disolución acuosa 2M de NaOH. Las fases se separaron y la porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 95:5) proporcionó **1541** en la forma de un sólido amarillo ligero (35 mg, 28% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 411,21 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 16-1

25 Preparación del compuesto general 1600A



Se añadió cloruro de tionilo (64,8 ml, 892 mmol) a una suspensión de ácido vanílico (15,0 g, 89,2 mmol) en MeOH (150 ml), que había sido pre-enfriada a °C. La mezcla se dejó alcanzar gradualmente TA y se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el éster metílico bruto (18 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. El éster metílico se disolvió en DMF (80 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,9 g, 267 mmol) y 2-bromoetanol (13,4 g, 107 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y la porción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **16-2** en la forma de un sólido blanco (12,0 g, 55% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 227,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Se añadió hidruro de sodio (2,54 g, 63,6 mmol) a una disolución de **16-2** (12,0 g, 53,0 mmol) en DMF (60 ml), que se había pre-enfriado hasta 0°C. Después de 10 min, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (10,8 ml, 79,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se vertió en una disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl; y la porción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el PMB-éter bruto, que se usó en la etapa siguiente. El PMB-éter se disolvió en una mezcla 2:1:1 THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (250 ml) y se trató con LiOH·H<sub>2</sub>O (6,68 g, 159 mmol). Después de 18 h de agitar a TA, los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. El sobrenadante de la porción acuosa se acidificó con disolución acuosa 1M de HCl. Se formó un precipitado y se recogió el sólido blanco, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó para proporcionar **16-3** (14,9 g, 84%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 331,22 [M+H]<sup>+</sup>.

Una mezcla de **16-3** (12,0 g, 36,1 mmol), EDC (9,69 g, 50,5 mmol), HOBT (8,78 g, 65,0 mmol), hidrocloreto de éster glicina metílico (6,80 g, 54,1 mmol) y TEA (14,1 ml, 101 mmol) en DCM (250 ml) se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl; y el precipitado se separó por filtración. Las fases se separaron y la porción orgánica se lavó con HCl acuoso 1M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar la amida bruta (16,0 g), que se usó en la etapa siguiente. La amida se disolvió en una disolución 2:1:1 de THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (160 ml) y se trató con LiOH·H<sub>2</sub>O (6,06 g, 144 mmol). Después de 18 h de agitar a TA, los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La porción acuosa se acidificó con disolución de HCl acuosa 1M; y se observó la formación de un precipitado blanco. El sólido blanco se recogió, se lavó con agua y Et<sub>2</sub>O, y se secó para proporcionar **16-4** (13,1 g, 93% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 390,15 [M+H]<sup>+</sup>.

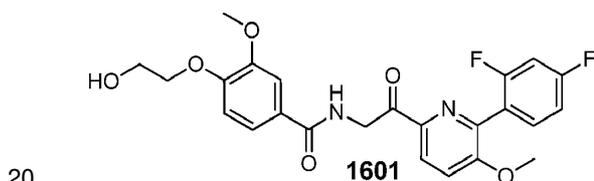
Una mezcla de **16-4** (13,1 g, 33,8 mmol), EDC (9,06 g, 42,3 mmol), HOBT (8,21 g, 60,8 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,94 g, 50,6 mmol) y TEA (13,1 ml, 94,5 mmol) en DCM (250 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl; y las capas se separaron. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc) proporcionó **16-5** en la forma de un sólido blanco (25,3 g, 94%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 433,19 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Se añadió *i*-PrMgCl (disolución 2M en THF, 6,94 ml, 13,9 mmol) a una disolución de **16-5** (3,00 g, 6,94 mmol) y **15-1** (3,26 g, 10,4 mmol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La reacción se inactivó con una disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (DCM-MeOH, 99:1) proporcionó **16-6** en la forma de un sólido amarillo ligero (2,26 g, 58%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 559,09 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

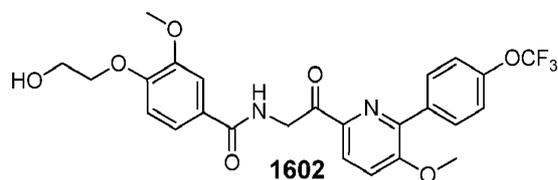
Una mezcla de **16-6** (0,390 mmol), ácido borónico/éster (0,975 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (0,019 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 1,17 mmol) en DME (7 ml) se desgaseó y calentó hasta 85°C durante 2 h (o hasta que desapareció el material de partida). Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título. Este compuesto se disolvió en una mezcla 10:1 DCM-TFA y la disolución se agitó a TA hasta que desapareció el material de partida. Se añadió una disolución acuosa 2M de NaOH (pH final 9) y las capas se separaron. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto **1600A**.

### Ejemplo 16-2a

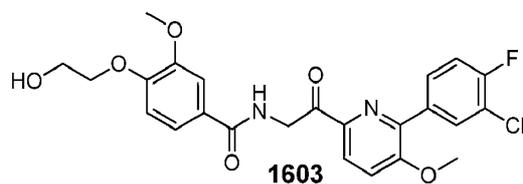
Preparación de los compuestos 1601-1623



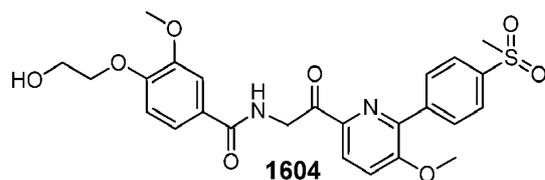
El compuesto **1601** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido 2,4-difluorofenilborónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1601** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (47% en dos etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 473,16 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .



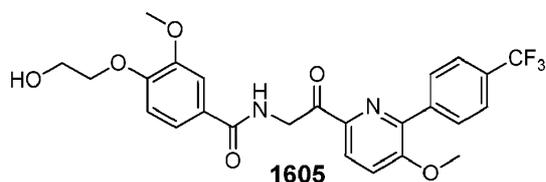
25 El compuesto **1602** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1602** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (57% en dos etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 521,12 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .



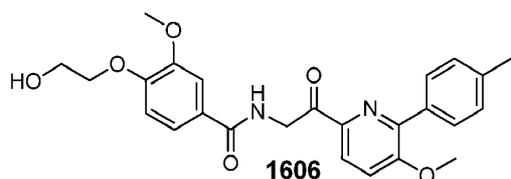
30 El compuesto **1603** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1603** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (24% en dos etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 489,13 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .



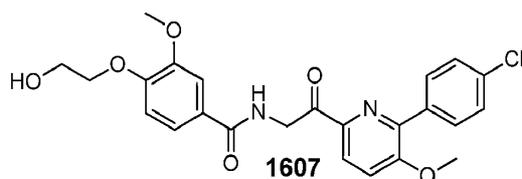
El compuesto **1604** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (4-metanosulfonilfenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1604** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (52% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 515,15 [M+H]<sup>+</sup>.



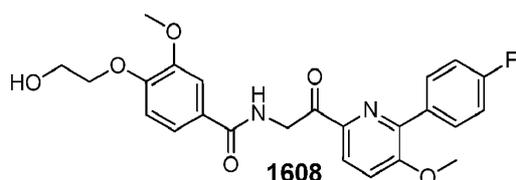
- 5 El compuesto **1605** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1605** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (20% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 505,13 [M+H]<sup>+</sup>.



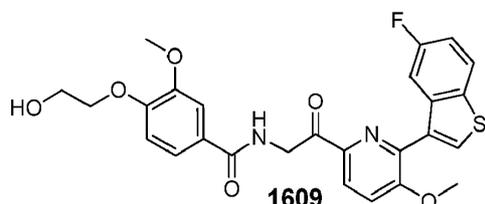
- 10 El compuesto **1606** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido 4-(metilfenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1606** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (58% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 451,21 [M+H]<sup>+</sup>.



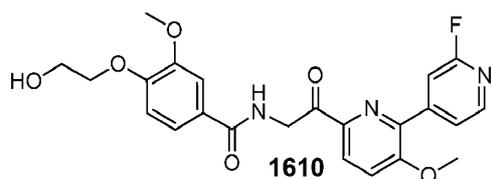
- 15 El compuesto **1607** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (4-clorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1607** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (50% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 471,13 [M+H]<sup>+</sup>.



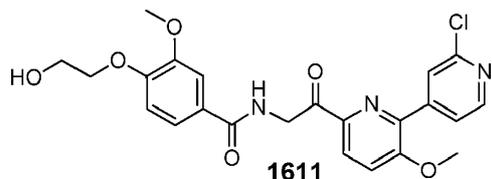
El compuesto **1608** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (4-fluorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1608** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (40% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 455,15 [M+H]<sup>+</sup>.



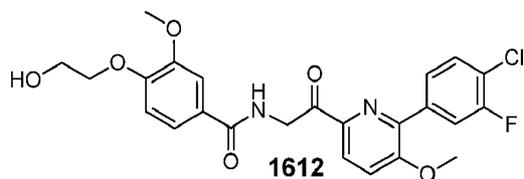
- 20 El compuesto **1609** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con 2-(5-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1609** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo ligero (69% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 511,22 [M+H]<sup>+</sup>.



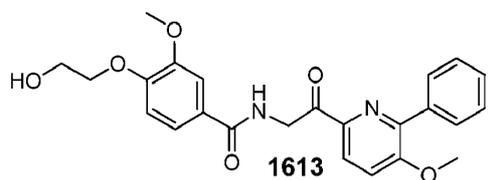
El compuesto **1610** (29% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 456,11 [M+H]<sup>+</sup>.



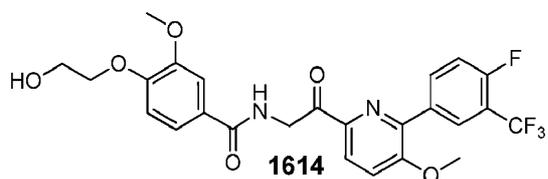
5 El compuesto **1611** (28% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 472,14 [M+H]<sup>+</sup>.



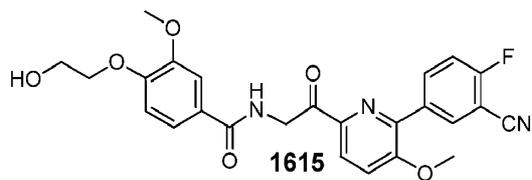
10 El compuesto **1612** se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. El compuesto **1612** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (33% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 489,08 [M+H]<sup>+</sup>.



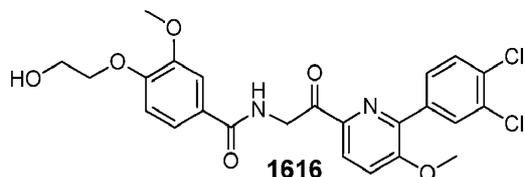
15 El compuesto **1613** (71% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido fenilborónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 437,19 [M+H]<sup>+</sup>.



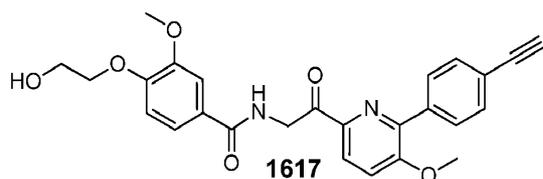
20 El compuesto **1614** (64% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 523,15 [M+H]<sup>+</sup>.



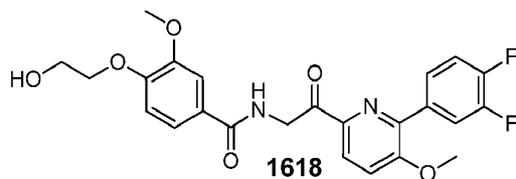
El compuesto **1615** (56% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (3-ciano-4-fluorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 480,18 [M+H]<sup>+</sup>.



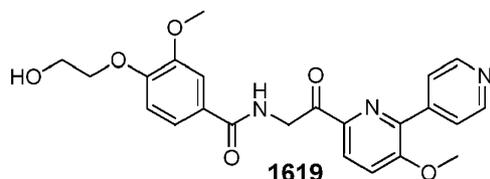
- 5 El compuesto **1616** (52% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (3,4-diclorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 505,05 [M+H]<sup>+</sup>.



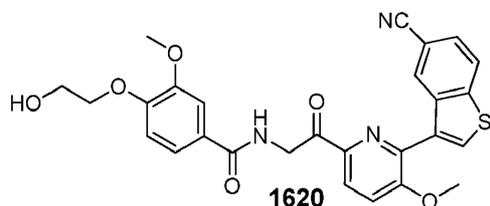
- 10 El compuesto **1617** (15% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con trimetil(2-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etinil)silano seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 461,19 [M+H]<sup>+</sup>.



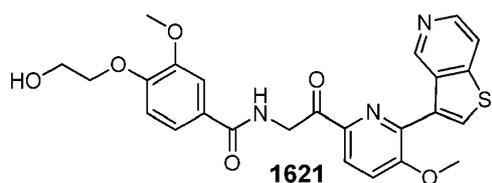
- 15 El compuesto **1618** (61% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** ácido (3,4-difluorofenil)borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 473,19 [M+H]<sup>+</sup>.



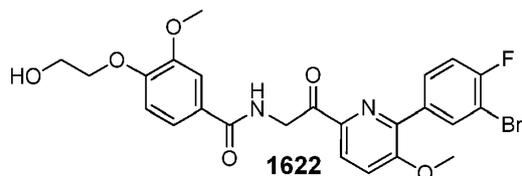
El compuesto **1619** (55% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (3,4-difluorofenil)borónico ácido (piridin-4-il)borónico seguido por el grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 438,25 [M+H]<sup>+</sup>.



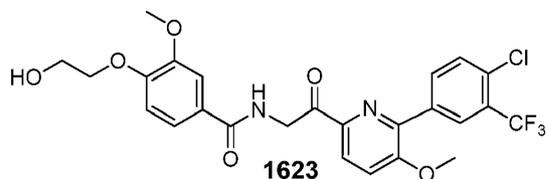
- 20 El compuesto **1620** (27% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con 3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-benzotiofeno-5-carbonitrilo seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 518,15 [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1621** (37% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiemo[3,2-c]piridina seguido por el grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 494,19 [M+H]<sup>+</sup>.



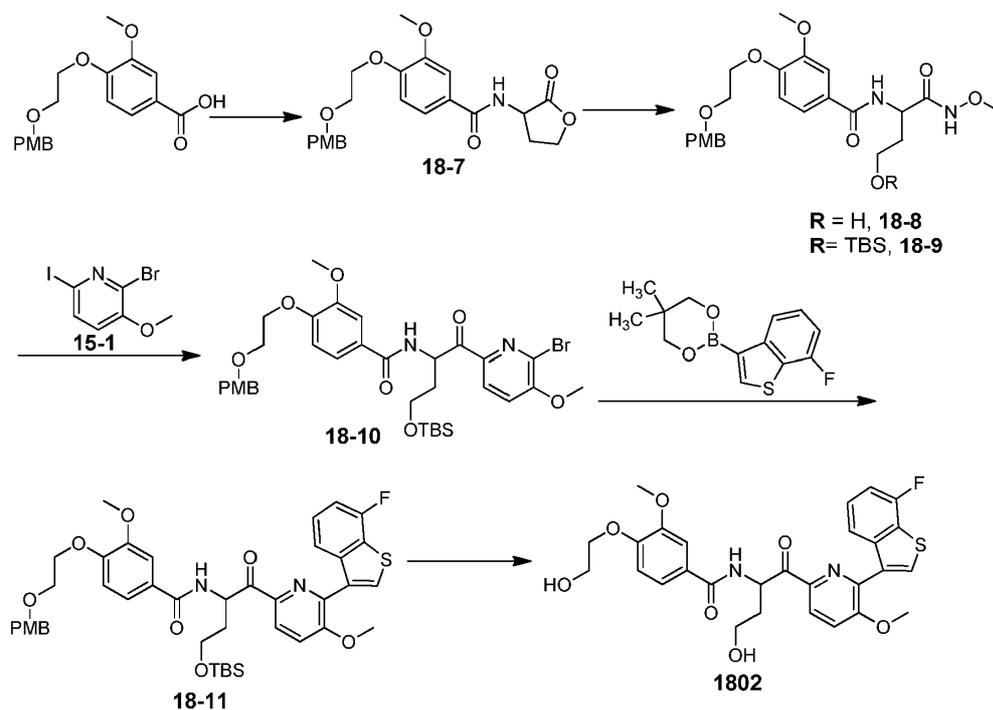
5 El compuesto **1622** (18% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido (3-bromo-4-fluorofenil)borónico seguido por el grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 533,16 [M+H]<sup>+</sup>.



10 El compuesto **1623** (78% en dos etapas) se obtuvo sometiendo a reacción **16-6** con ácido [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]borónico seguido del grupo PMB de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Ejemplo 16-1. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 539,18 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18-3

Preparación del compuesto 1802



15

Una mezcla de ácido 3-metoxi-4-{2-[(4-metoxifenil)metoxi]etoxi}benzoico (500 mg, 1,50 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina (368 mg, 2,10 mmol) y NMM (334  $\mu$ l, 2,40 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se agitó a TA durante 30 min. Se añadió ácido 2-amino-4-hidroxibutanoico (232 mg, 1,95 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la porción orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa 1M de HCl. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar **18-7** que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 416,20 [M+H]<sup>+</sup>.

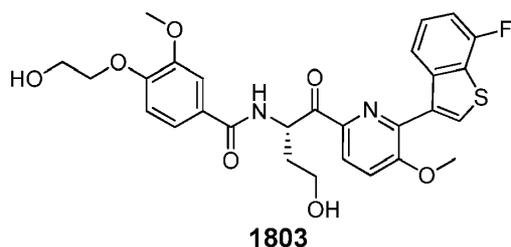
Se añadieron piridina (137  $\mu$ l, 1,70 mmol) y AlMe<sub>3</sub> (disolución 2M en heptanos, 1,15 ml, 2,31 mmol) a una suspensión de MeONHMe-HCl (224 mg, 2,31 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de **18-7** en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h, se enfrió hasta 0°C y se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción orgánica se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa 1M de HCl y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-8** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se añadieron en secuencias trietilamina (214  $\mu$ l, 1,54 mmol) y TBSCl (151 mg, 1,0 mmol) a una disolución de **18-8** en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 48 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se usó **18-9** bruto (263 mg) en la etapa siguiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,07, 0,08 (2 x s, 6 H), 0,91 (s, 9 H), 1,91 -2,01 (m, 1 H), 2,08 -2,20 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,76 -3,97 (m, 13 H), 4,25 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 5,15 -5,30 (m, 1 H), 6,84 -6,95 (m, 3 H), 7,11 -7,22 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 3 H), 7,45 (d, J=1,8 Hz, 1 H).

Se añadió una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (710  $\mu$ l, 1,42 mmol) a una disolución de **15-1** (209 mg, 0,670 mmol) y **18-9** (263 mg) en THF seco (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadieron metanol y agua, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc. La porción orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 70:30 a 50:50) proporcionó **18-10** en la forma de un sólido blanquecino (206 mg, 19% en cuatro etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,01, 0,02 (2 x s, 6 H), 0,84 (s, 9 H), 2,37 (d, J=5,5 Hz, 2 H), 3,75 -3,84 (m, 5 H), 3,87 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,25 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 5,95 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 6,84 -6,95 (m, 3 H), 7,24 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,36 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H).

Una mezcla de **18-10** (74,0 mg, 0,104 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (45,0 mg, 0,260 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,005 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (disolución 2M, 75  $\mu$ l, 0,150 mmol) en DCE (5 ml) se desgaseó y agitó con calor a 85°C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM. Las capas se separaron y la porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 60:40) proporcionó **18-11** en la forma de un sólido blanquecino. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 789,27 [M+H]<sup>+</sup>.

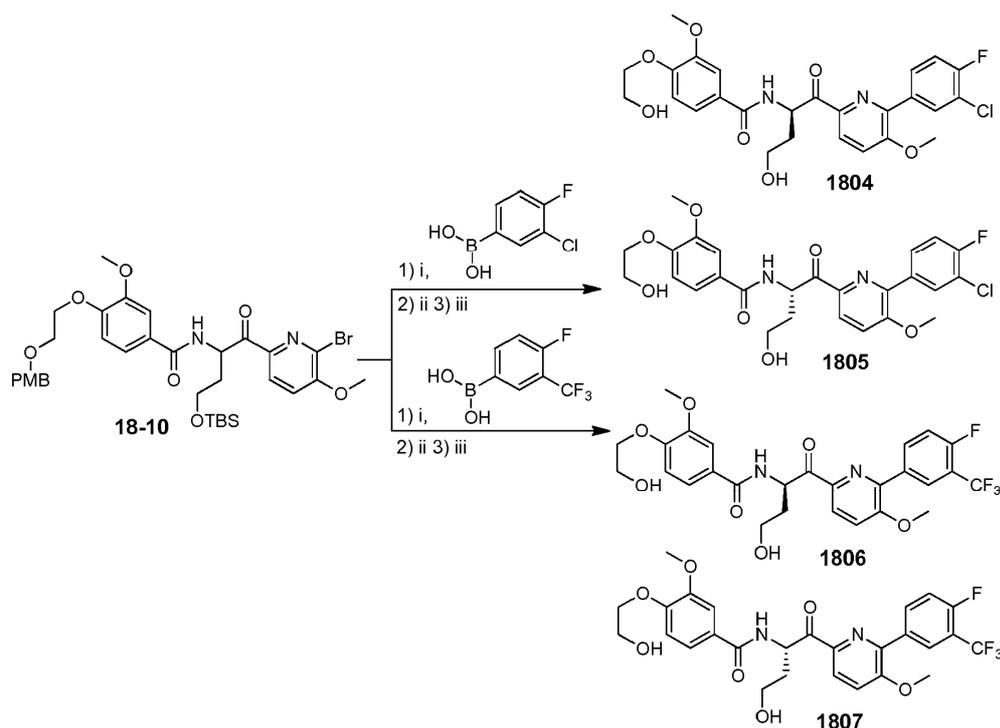
Se añadió ácido trifluoroacético (100  $\mu$ l) a una disolución de **18-11** en DCM (7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y luego se diluyó con DCM. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de NaOH y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna inversa (agua-CH<sub>3</sub>CN, 100:0 a 35:65) para proporcionar el compuesto **1802** en la forma de un sólido blanco (7 mg, 12% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 555,20 [M+H]<sup>+</sup>.



La síntesis efectuada usando hidrocloreuro de L-homoserina lactona como un material de partida proporcionó el compuesto **1803** como un enantiómero sencillo (S, er > 98:2, t<sub>R</sub> 22,1 min, [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 75/25% v/v, caudal: 0,8 ml/min, detección UV DAD 220 nm]). UPLC y análisis <sup>1</sup>H RMN del compuesto **1803** fueron idénticos a aquellos para el compuesto **1802**.

#### Ejemplo 18-4

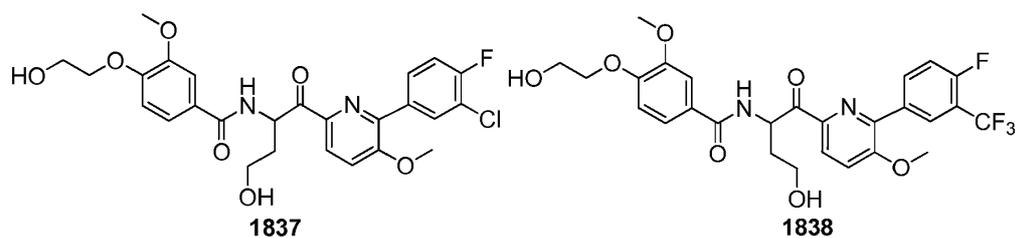
Preparación de los compuestos 1804, 1805, 1806 y 1807



5 El acoplamiento Suzuki de **18-10** con ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico seguido de eliminación de todos los grupos protectores (TFA-DCM) proporcionó una mezcla de compuestos **1804** y **1805** (27% en dos etapas). Esta mezcla de compuestos (42 mg) se resolvió usando una separación de HPLC prep. [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 75/25% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1804** (15 mg, enantiómero 1 (R),  $t_R$  13,3 min) y el compuesto **1805** (12 mg, enantiómero 2 (S),  $t_R$  15,3 min) basado en el orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1\text{H}$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 533,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 El acoplamiento Suzuki de **18-10** con ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico seguido de eliminación de todos los grupos protectores (TFA-DCM) proporcionó una mezcla de los compuestos **1806** y **1807** (46% en dos etapas). Esta mezcla de compuestos (54 mg) se resolvió usando una separación de HPLC prep [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 72/28% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1806** (23 mg, enantiómero 1 (R),  $t_R$  12,2 min) y el compuesto **1807** (27 mg, enantiómero 2 (S),  $t_R$  14,7 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1\text{H}$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 566,92  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

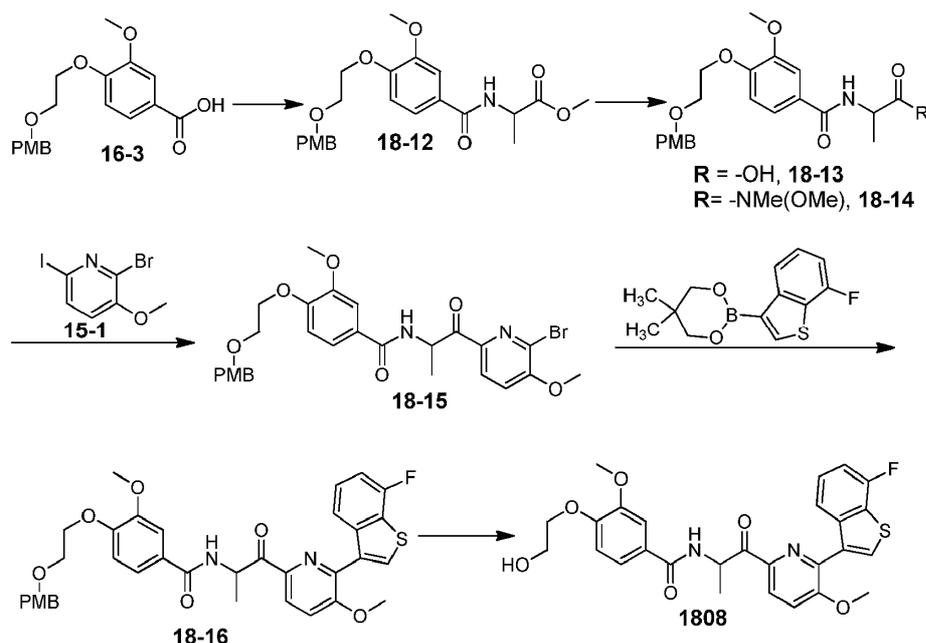
15



Los compuestos **1837** y **1838** se obtuvieron como se describió anteriormente en el Ejemplo 18-4.

### Ejemplo 18-5

Preparación del compuesto 1808



5 Se añadió 4-metilmorfolina (1,23 ml, 11,2 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (862 mg, 4,91 mmol) y **16-3** (1,12 g, 3,51 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió hidrocloreto de (DL)-alanina metil éster (764 mg, 5,49 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h más. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y la porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-12** bruto (1,43 g) en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 418,20 [M+H]<sup>+</sup>.

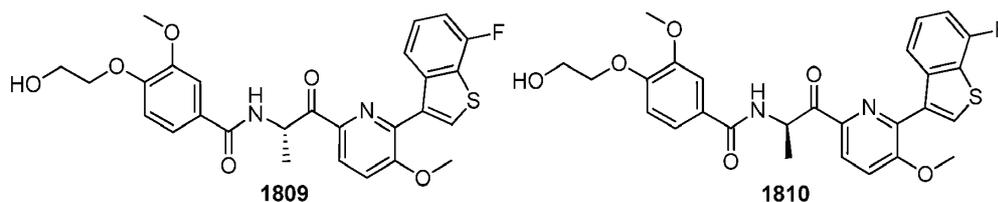
10 Se disolvió amida **18-12** (1,43 g) en una mezcla 2:1:1 de THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (12 ml) y se trató con LiOH-H<sub>2</sub>O (617 mg, 10,3 mmol). Después de 1 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa 1M de HCl, y las capas se separaron. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **18-13** (1,10 g). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 404,20 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Una mezcla de **18-13** (1,10 g, 2,71 mmol), HOBT (660 mg, 4,88 mmol), EDC (727 mg, 3,79 mmol), TEA (680 ul, 4,88 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (396 mg, 4,06 mmol) en DCM (22 ml) se agitó a TA durante 18 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró del precipitado y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 90:10) proporcionó **18-14** (919 mg, 76%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 447,20 [M+H]<sup>+</sup>.

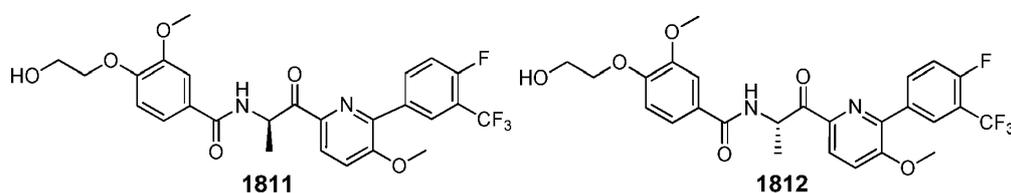
20 Una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (840 ul, 1,68 mmol) se añadió a una disolución de **15-1** (313 mg, 1,00 mmol) y **18-14** (300 mg, 0,607 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 45 min. Se añadieron metanol y agua, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la porción orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 70:30 a 0:100) proporcionó **18-15** en la forma de un sólido amarillo (240 mg, 63%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,62 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,86-3,91 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,26 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 5,99 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 6,85-6,97 (m, 3 H), 7,17 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,38 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 8,11 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H).

30 Una mezcla de **18-15** (240 mg, 0,420 mmol), 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (280 mg, 1,05 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,0 mg, 0,029 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (disolución 2M, 360 ul, 1,26 mmol) en DCE (2 ml) se desgaseó y agitó con calor a 85°C durante 1 h. Se añadieron agua y DCM. La mezcla se filtró de los sólidos, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-16** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

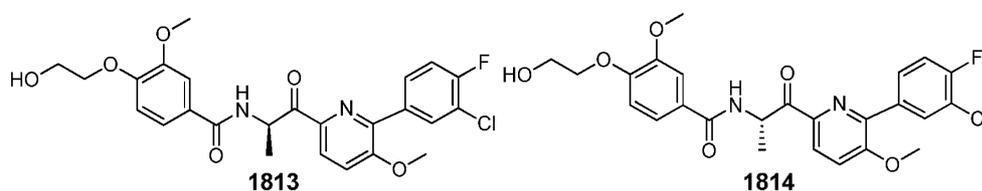
35 Se disolvió PMB-éter **18-16** en una disolución 1:1 de DCM-TFA (3,4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se diluyó con DCM y se neutralizó con disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 85:15) seguida de trituración de las fracciones recogidas con una mezcla de CH<sub>3</sub>CN-EtOAc-ciclohexano proporcionó el compuesto **1808** en la forma de un sólido blanco (56,0 mg, 26% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 525,20 [M+H]<sup>+</sup>.



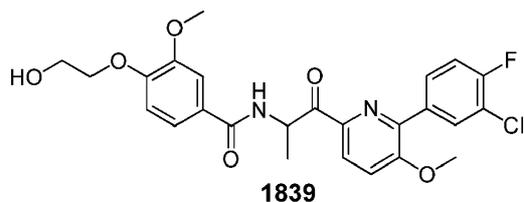
5 Los compuestos **1809** y **1810** se prepararon comenzando por hidrocloreto de (L)-alanina metil éster enantioméricamente puro siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1808**. Se obtuvo una mezcla desigual de enantiómeros. Esta mezcla de compuestos (92 mg) se resolvió usando una separación de HPLC prep [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 75/25% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1809** (13,2 mg, enantiómero 1 (R),  $t_R$  16,8 min) y el compuesto **1810** (38,0 mg, enantiómero 2 (S),  $t_R$  18,1 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1H$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles e  
10 idénticos a aquellos para el compuesto **1808**.



15 El acoplamiento Suzuki de **18-15** (preparado a partir de hidrocloreto de (L)-alanina metil éster) con ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico seguido de eliminación del grupo PMB proporcionó una mezcla de compuestos **1811** y **1812** (er 6,2:93,8, 22% en dos etapas). Esta mezcla de compuestos (52 mg) se resolvió usando una separación por HPLC prep. [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 70/30% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1811** (2,4 mg, enantiómero 1 (R),  $t_R$  11,1 min) y el compuesto **1812** (38,0 mg, enantiómero 2 (S),  $t_R$  12,7 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1H$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 537,21 [M+H]<sup>+</sup>.



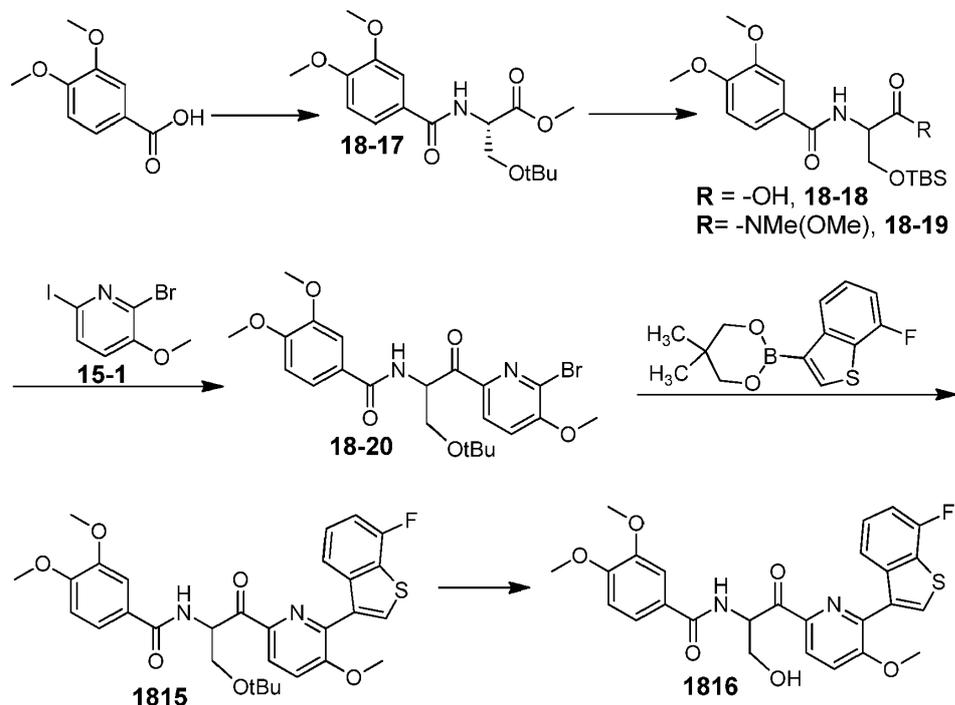
20 El acoplamiento Suzuki de **18-15** (preparado a partir de hidrocloreto de (L)-alanina metil éster) con ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico seguido del grupo PMB proporcionó una mezcla de los compuestos **1813** y **1814** (er 26:74, 40% en dos etapas). Esta mezcla de compuestos (86 mg) se resolvió usando una separación por HPLC prep. [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu$ M), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 70/30% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1813** (15,6 mg, enantiómero 1 (R),  $t_R$  11,1 min) y el  
25 compuesto **1814** (24,0 mg, enantiómero 2 (S),  $t_R$  12,7 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1H$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,49 (d,  $J=7,3$  Hz, 3 H), 3,74 (c,  $J=5,2$  Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,97 -4,10 (m, 5 H), 4,89 (t,  $J=5,4$  Hz, 1 H), 5,89 (t,  $J=7,0$  Hz, 1 H), 7,03 (d,  $J=8,3$  Hz, 1 H), 7,48 (d,  $J=1,8$  Hz, 1 H), 7,50 -7,56 (m, 1 H), 7,57 -7,62 (m, 1 H), 7,80 (d,  $J=8,8$  Hz, 1 H), 7,99 -8,09 (m, 2 H), 8,18 (dd,  $J=7,4, 2,1$  Hz, 1 H), 8,66 (d,  $J=6,8$  Hz, 1 H). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 503,18 [M+H]<sup>+</sup>.



30 El compuesto **1839** se obtuvo como se describe en este documento para la preparación de los compuestos **1813** y **1814**.

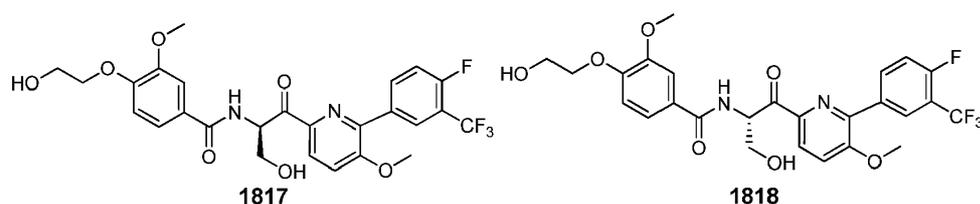
**Ejemplo 18-6**

Preparación de los compuestos 1815 y 1816

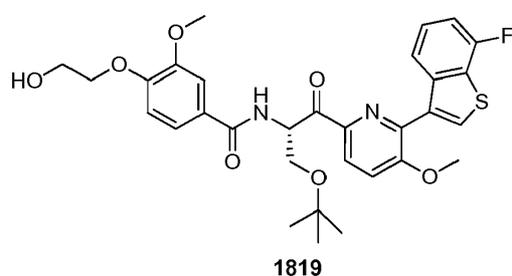


- 5 Se añadió 4-metilmorfolina (900  $\mu$ l, 8,22 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,34 g, 7,66 mmol) y ácido 3,4-dimetoxibenzoico (1,00 g, 5,48 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, luego se añadió hidrocloreuro de *O*-*terc*-butil-L-serina metil éster (1,50 g, 7,12 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc. La porción orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa 1M de HCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-17** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 340,20 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Se disolvió amida **18-17** en una mezcla 2:1:1 de THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (20 ml) y se trató con LiOH-H<sub>2</sub>O (690 mg, 16,4 mmol). Después de 30 min, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa 1M de HCl, y las capas se separaron. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **18-18**. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 326,10 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Una mezcla de **18-18**, HOBT (1,33 g, 9,86 mmol), EDC (1,47 g, 7,67 mmol), TEA (1,37 ml, 9,86 mmol) e hidrocloreuro de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (801 mg, 8,22 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante 18 h. Se añadió una disolución 1M acuosa de HCl, y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró del precipitado, y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 20:80) proporcionó **18-19** (1,70, 84% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 369,24 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 Se añadió una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (2,3 ml, 4,60 mmol) a una disolución de **15-1** (1,08 g, 3,45 mmol) y **18-19** (850 mg, 2,30 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla se agitó a TA. Después de 30 min, se añadió disolución de *i*-PrMgCl adicional (1,67 ml, 3,45 mmol) y se siguió agitando durante 15 min. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La porción acuosa se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 20:80) proporcionó **18-20**
- 25 en la forma de un sólido amarillo (525 mg, 46%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 495,15 [M+H]<sup>+</sup>.
- Una mezcla de **18-20** (200 mg, 0,404 mmol), 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (212 mg, 0,806 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,020 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 606  $\mu$ l, 1,21 mmol) en DCE (4 ml) se desgaseó y se agitó con calor a 85°C durante 3 h. Se añadieron agua y DCM, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 50:50) proporcionó el compuesto **1815** (181 mg, 79%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 567,26 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 El compuesto **1815** (135 mg, 0,238 mmol) se disolvió en una disolución 10:1 de DCM-TFA (4,4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 7 h, luego se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa 2M de NaOH. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase

inversa (agua-CH<sub>3</sub>CN, 95:5 a 0:100) para proporcionar el compuesto **1816** en la forma de un sólido blanco (29 mg, 24%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 511,17 [M+H]<sup>+</sup>.



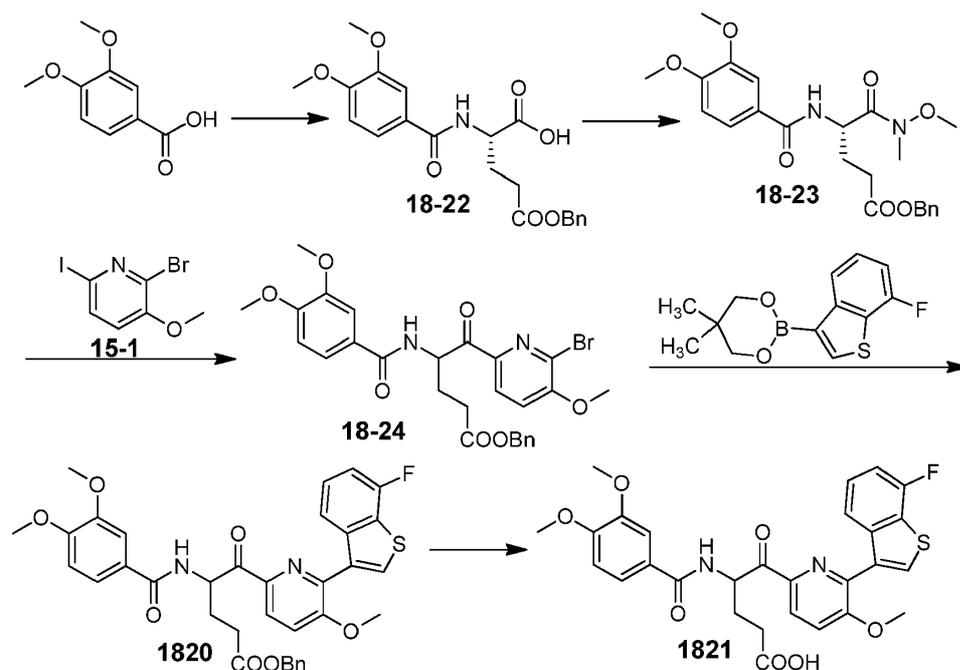
5 Los compuestos **1817** y **1818** se prepararon comenzando por **16-3** siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1815**. El acoplamiento de **E-21** con ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico seguido de eliminación del grupo PMB (TFA-DCM) proporcionó una mezcla de los compuestos **1817** y **1818**. Esta mezcla de compuestos (51 mg) se resolvió usando una separación de HPLC prep. [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5 μM), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 70/30% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1817** (11,8 mg, enantiómero 1 (R), t<sub>R</sub> 12,9 min) y el  
10 compuesto **1818** (10,0 mg, enantiómero 2 (S), t<sub>R</sub> 14,6 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y <sup>1</sup>H RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 553,20 [M+H]<sup>+</sup>.



15 El acoplamiento de **18-21** con 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano seguido de eliminación del grupo PMB por tratamiento con TFA proporcionó el compuesto **1819** en la forma de un sólido blanco. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 597,30 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18-7

Preparación de los compuestos 1820 y 1821



20 Se añadió cloruro de tionilo (2,0 ml, 27,5 mmol) a una mezcla de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (1,00 g, 5,49 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla se agitó con calor hasta 120 °C durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión

reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), y la disolución se añadió a una mezcla de ácido (2S)-2-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico (780 mg, 3,29 mmol) y TEA (2,29 ml, 16,5 mmol) en DCM (6 ml). Después de 1 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **18-22** (887 mg, 67%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 402,20 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Se añadió 4-metilmorfolina (631 ul, 5,74 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (542 mg, 3,09 mmol) y **18-22** (887 mg, 1,12 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (278 mg, 2,87 mmol), y la mezcla se dejó agitar a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **18-23** en la forma de una cera amarilla pálida (308 mg, 62%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 445,20 [M+H]<sup>+</sup>.

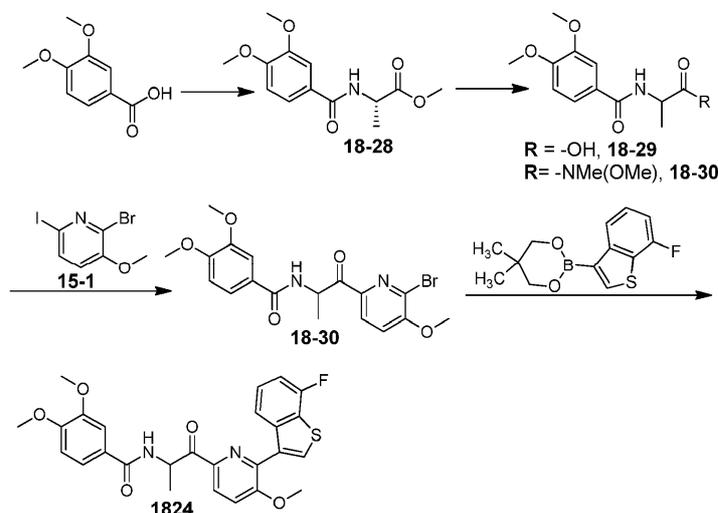
10 Se añadió una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (862 ul, 1,72 mmol) a una disolución de **15-1** (323 mg, 1,03 mmol) y **18-23** (308 mg, 0,69 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min y luego se inactivó con disolución acuosa 2M de HCl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 20:80) proporcionó **18-24** en la forma de un sólido amarillo pálido (100 mg, 25%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 571,12 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Una mezcla de **18-24** (100 mg, 0,175 mmol), 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (115 mg, 0,437 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,012 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (disolución 2M, 262 ul, 0,525 mmol) en DCE (3 ml) se desgaseó y agitó con calor a 85°C durante 3 h. La cromatografía de la mezcla (ciclohexano-EtOAc, 90:10 a 0:100) proporcionó el compuesto **1820** (109 mg). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 643,20 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Una disolución del compuesto **1820** (57,0 mg, 0,089 mmol) en DCM (2 ml) se trató con una disolución al 33% de HBr en ácido acético (700 ul). Después de 2 h de agitar a TA, se añadió disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron, y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 70:30) proporcionó el compuesto **1821** en la forma de un sólido blanco (21 mg, 43%). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 553,10 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 18-9

Preparación del compuesto 1824



30 Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (700 mg, 3,84 mmol), HOBT (934 mg, 6,91 mmol), EDC (1,03 g, 5,38 mmol), hidrocloreto de metil (2S)-2-aminopropanoato (804 mg, 5,76 mmol) y TEA (1,50 ml, 10,8 mmol) en DCM (17 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y la mezcla se agitó hasta un sólido blanco precipitado. La mezcla se filtró de los sólidos y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-28** bruto (1,03 g) en la etapa siguiente. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 268,11 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Se disolvió amida **18-28** (1,03 g) en una mezcla 4:2:1 de THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (17,5 ml) y se trató con LiOH-H<sub>2</sub>O (461 mg, 9,60 mmol). Después de 30 min, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y disolución acuosa 1M de HCl, y las capas se separaron. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **18-29** (909 mg). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 254,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Una mezcla de **18-29** (900 mg), HOBT (865 mg, 6,40 mmol), EDC (744 mg, 7,63 mmol), TEA (1,39 ml, 9,96 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (744 mg, 7,63 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió

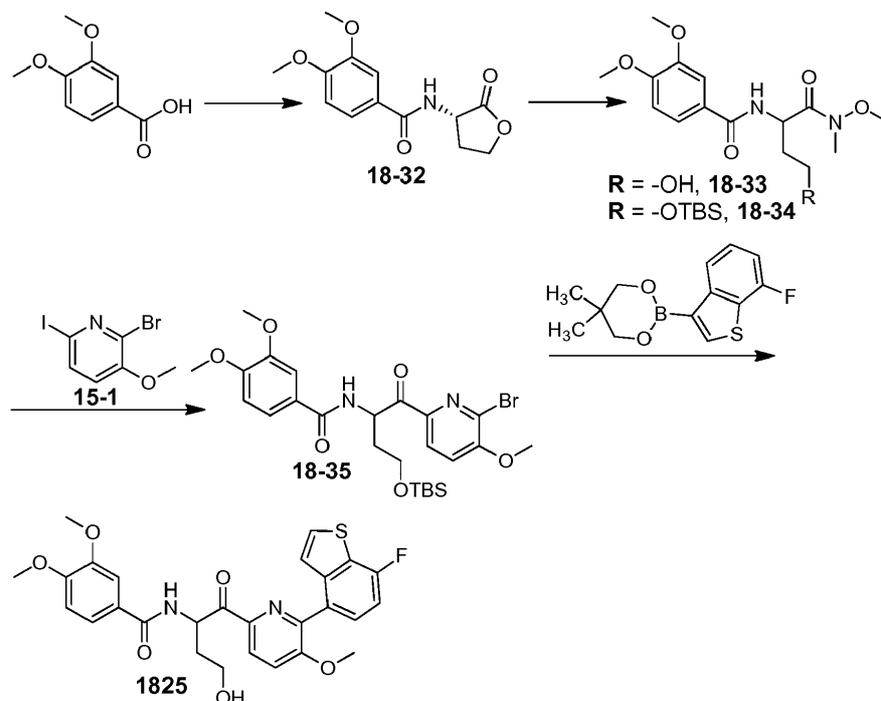
disolución acuosa 1M de HCl y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró del precipitado, y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El **18-30** bruto (914 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 297,10 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Se añadió gota a gota una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (6,35 ml, 12,7 mmol) a una disolución de **15-1** (2,0 g, 6,37 mmol) en THF seco (10 ml). Después de 40 min, se añadió un reactivo de Grignard a una disolución de **18-30** (1,20 g, 4,26 mmol) en THF (10 ml), que se había precalentado hasta 40°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. La mezcla se repartió entre disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc, y las capas se separaron. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **18-31**.

Una mezcla de **18-31**, 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (86 mg, 0,325 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21,6 mg, 0,030 mmol) y KF (69,0 mg, 1,18 mmol) en DMF (4 ml) se desgaseó y agitó con calor a 85°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) seguida de trituración de las fracciones recogidas con MeOH proporcionó el compuesto **1824** en la forma de un sólido blanco (35 mg). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 495,14 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18-10

Preparación del compuesto 1825



- 20 Una mezcla de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (500 mg, 2,74 mmol), NMM (452  $\mu$ l, 4,12 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (671 mg, 3,84 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una mezcla de hidrocloreuro de (3S)-3-aminoxolan-2-ona (484 mg, 3,56 mmol) y NMM (391  $\mu$ l, 3,56 mmol) en CH<sub>3</sub>CN-DMF (2:1, 3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. La porción orgánica se lavó con HCl acuoso 1M y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El **18-32** bruto (1,0 g) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 266,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Se añadieron piridina (301  $\mu$ l, 3,73 mmol) y AlMe<sub>3</sub> (disolución 2M en heptanos, 2,52 ml, 5,07 mmol) a una suspensión de MeONHMe-HCl (492 mg, 5,07 mmol) en DCM (6 ml). Después de 15 min, se añadió gota a gota una disolución **18-32** (450 mg) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción orgánica se diluyó con DCM y se lavó con disolución acuosa 1M de HCl y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-33** (310 mg) bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30

Se añadieron DIPEA (331  $\mu$ l, 1,90 mmol) y TBSCl (214 mg, 1,42 mmol) a una disolución de **18-33** (310 mg) en DCM. Después de 16 h a TA, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **18-34** (220 mg). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 441,30 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

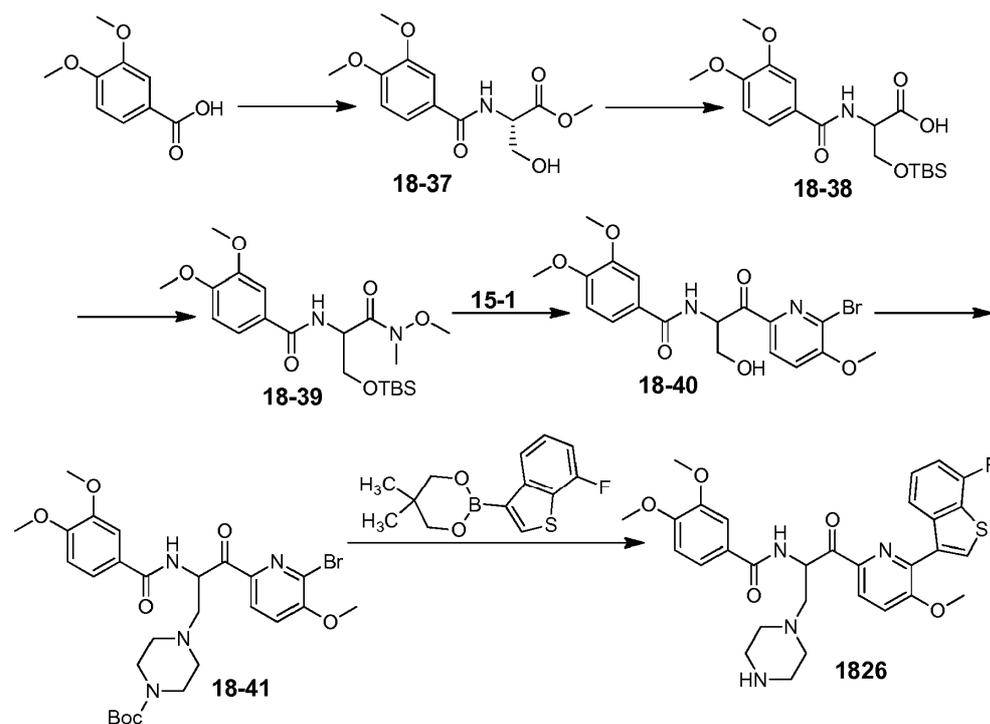
5 Una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (852  $\mu$ l, 1,70 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de **18-34** (300 mg, 0,682 mmol) y **15-1** (319 mg, 1,02 mmol) en THF seco (12 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se usó **18-35** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Se añadió disolución 1M de TBAF en THF (1,5 ml) a una disolución agitada de **18-35** en THF (1,5 ml). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-36** bruto (no se muestra la estructura) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una mezcla de **18-36**, 2-(7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (100 mg, 0,378 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (10 mg, 0,014 mmol) y disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (disolución 2M, 150  $\mu$ l, 300 mmol) en DCE (2 ml) se desgasó y agitó con calor a 85°C durante 2 h. Se añadieron agua y DCM, y las capas se separaron. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía de la mezcla (EtOAc-MeOH, 100:0 a 95:5) proporcionó el compuesto **1825** (25 mg, 7% en tres etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$ : 525,15 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

### Ejemplo 18-11

Preparación del compuesto 1826



25 Se añadió 4-metilmorfolina (1,80 ml, 16,9 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,60 g, 9,10 mmol) y ácido 3,4-dimetoxibenzoico (1,20 g, 6,50 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (35 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se añadió hidrocloreuro de (DL)-serina metil éster (1,60 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **18-37** bruto (2,0 g).

30 Una mezcla de **18-37** (350 mg, 1,24 mmol), TBSCl (224 mg, 1,49 mmol) y TEA (258  $\mu$ l, 1,85 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se lavó con agua. La porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el alcohol protegido con TBS bruto, que se usó en la etapa siguiente. El alcohol protegido con TBS bruto se disolvió en una mezcla 2:1 de THF-MeOH (3 ml). Se añadió una disolución de LiOH-H $_2$ O (156 mg, 3,72 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La porción acuosa se acidificó con disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se



añadió una disolución 1M de HCl y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró de los sólidos y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1 M de HCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-45** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 434,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

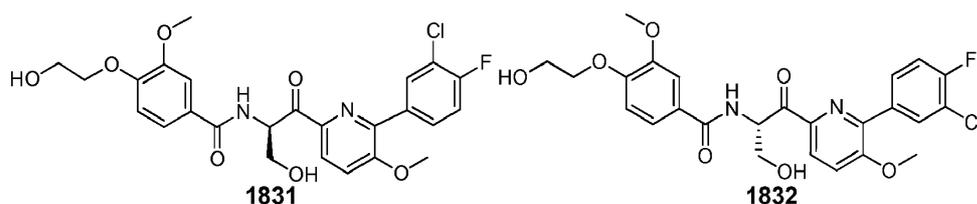
- 5 Se disolvió amida **18-45** en una mezcla 2:1:1 de THF-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se trató con LiOH- $\text{H}_2\text{O}$  (379 mg, 9,03 mmol). Después de 30 min, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa 1M de HCl. Las capas se separaron y la porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **18-46** (1,13 g). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 420,24  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10 Una mezcla de **18-46** (1,13 g), HOBT (654 mg, 4,84 mmol), EDC (722 mg, 3,77 mmol), TEA (670 ml, 4,84 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (394 mg, 4,03 mmol) en DCM (16 ml) se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró del precipitado y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con HCl acuoso 1M, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **18-47** bruto (1,15 g) en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 463,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 Una mezcla de **18-47** (1,15 g), TEA (1,03 ml, 7,44 mmol) y TBSCl (744 mg, 4,96 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 72 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 80:20 a 40:60) proporcionó **18-48** en la forma de un aceite incoloro (742 mg, 43% en cuatro etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 577,43  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 Una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (1,58 ml, 3,17 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de **15-1** (599 mg, 1,91 mmol) y **18-48** (735 mg, 1,27 mmol) en THF seco (15 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó con MeOH y agua. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La porción acuosa se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 80:20 a 50:50) proporcionó **18-49** en la forma de un sólido amarillo pálido (437 mg, 49%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 703,21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

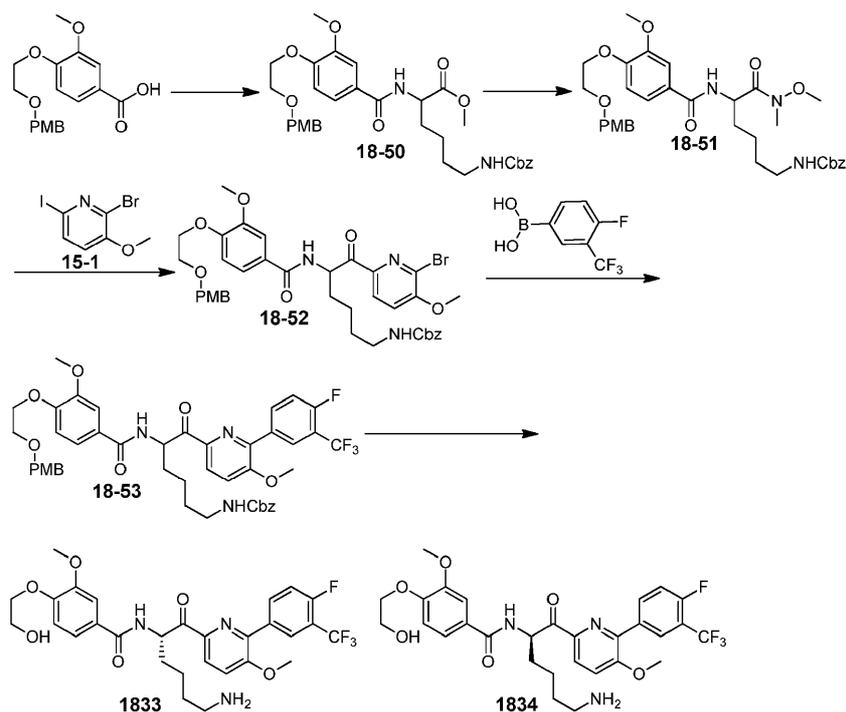
- 25 Una mezcla de **18-49** (0,600 mmol), (7-fluoro-1-benzotiofen-3-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1,51 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (0,042 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 1,50 mmol) en DME (5 ml) se desgaseó y calentó hasta 85°C. La reacción se vigiló por TLC y UPLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida, y se cromatografiaron. El compuesto se disolvió en una disolución 10:1 de DCM-TFA. La mezcla se agitó a TA hasta que desapareció el material de partida. La mezcla se diluyó con DCM y la porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de NaOH y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla de los compuestos (29 mg) se resolvió usando separación por HPLC prep [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu\text{m}$ ), fase móvil: *n*-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 75/25% v/v, caudal: 14 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para obtener el compuesto **1829** (8,0 mg, enantiómero 1 (*R*),  $t_R$  14,5 min) y el compuesto **1830** (11,9 mg, enantiómero 2 (*S*),  $t_R$  16,4 min) en base al orden de elución. Los análisis de UPLC y  $^1\text{H}$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 541,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



- 40 Los compuestos **1831** y **1832** (40 mg, 14% en dos etapas) se prepararon comenzando por **18-49** y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación de los compuestos **1829** y **1830**. El compuesto **1831** (22,2 mg, enantiómero 1 (*R*),  $t_R$  14,4 min) y el compuesto **1832** (14,9 mg, enantiómero 2 (*S*),  $t_R$  16,7 min) se basaron en el orden de elución. UPLC y  $^1\text{H}$  RMN para los dos enantiómeros fueron superponibles. UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: encontrado 519,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 18-13

Preparación de los compuestos 1833 y 1834



Una mezcla de ácido **16-3** (750 mg, 2,25 mmol), HOBT (548 mg, 4,06 mmol), EDC (603 mg, 3,15 mmol), TEA (565 ul, 4,06 mmol) 2-amino-6-[[benciloxi]carbonil]amino}hexanoato de metilo (990 mg, 3,37 mmol) en DCM (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una disolución HCl 1M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró de los sólidos y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 60:40 a 30:70) proporcionó **18-50** (2,10 g). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 609,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Se disolvió amida **18-50** (2,10 g) en una mezcla 2:1:1 de THF-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  (24 ml) y se trató con LiOH- $\text{H}_2\text{O}$  (435 mg, 10,3 mmol). Después de 30 min, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y disolución acuosa 1M de HCl. Las capas se separaron y la porción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido (1,60 g), que se usó en la etapa siguiente. El ácido se disolvió en DCM (20 ml), y se añadieron HOBT (656 mg, 4,80 mmol), EDC (722 mg, 3,77 mmol), TEA (670 ml, 4,84 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-Dimetilhidroxilamina (394 mg, 4,05 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se filtró del precipitado y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de HCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 60:40 a 0:100) proporcionó **18-51** (820 mg, 57% en tres etapas). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: 638,45  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una disolución 2M de *i*-PrMgCl en THF (1,60 ml, 3,20 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de **15-1** (600 mg, 1,92 mmol) y **18-51** (820 mg, 1,28 mmol) en THF seco (16 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y luego se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 60:40 a 20:80) proporcionó **18-52** en la forma de un sólido blanquecino (420 mg, 43%). UPLC/MS( $\text{ES}^+$ ), m/z: encontrado 764,57  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Acoplamiento Suzuki. Una mezcla de **18-52** (0,410 mmol), ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico (1,04 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (0,020 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. (disolución 2M, 1,04) en DCE (2,5 ml) se desgaseó y calentó hasta 85°C. La reacción se vigiló por TLC y UPLC. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, se concentraron a presión reducida y se cromatografiaron.

Eliminación del grupo PMB. Una disolución de PMB-éter (0,10 mmol) en una mezcla 10:1 de DCM-TFA (1,1 ml) se agitó a TA hasta que desapareció el material de partida. La mezcla se diluyó con DCM. La porción orgánica se lavó con disolución acuosa 1M de NaOH y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió.

Hidrogenación para eliminación de Cbz. Una mezcla de Pd/C (10% húmeda, tipo Degussa, catalítica) y amina protegida con Cbz (0,110 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó en atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar la amina bruta, una mezcla de los compuestos **1833** y **1834**. Esta mezcla de compuestos (20 mg) se resolvió usando una separación HPLC prep. [columna Chiralpak IB (25 x 2,0 cm, 5  $\mu\text{m}$ ), fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 75/25% v/v, caudal: 15 ml/min, detección UV DAD 220 nm] para



reducida para proporcionar **19-2** bruto (2,05 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 178,00 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Se añadió NaH (547 mg, 13,7 mmol) a una disolución de **19-2** (2,05 g) en THF seco (20 ml), que había sido previamente enfriada hasta 0°C. Después de 20 min, se añadió MeI (1,78 g, 12,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta TA. Después de 1 h, la reacción se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó **19-3** bruto (2,50 g) en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Una mezcla de **19-3** (2,50 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (365 mg, 0,52 mmol) y **19-4** (1,77 ml, 5,23 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se desgaseó y calentó hasta 90°C. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **19-5** bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

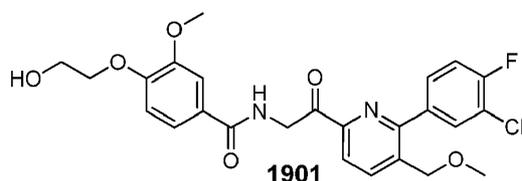
15 Se añadió NBS (1.40 g, 7.84 mmol) a una disolución de **19-5** en THF (16 ml), que había sido previamente enfriada hasta 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min, y luego se calentó hasta TA. La reacción se inactivó con agua, y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 50:50) proporcionó **19-6** en la forma de un sólido blanco (410 mg, 28% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 277,99 [M+H]<sup>+</sup>

20 Se añadió NaBH<sub>4</sub> (56,0 mg, 1,48 mmol) a una disolución de **19-6** (410 mg, 1,48 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa 1M de HCl y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el alcohol bruto (396 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. El alcohol bruto se disolvió en una disolución 7M de NH<sub>3</sub>-MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 28 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar **19-7** bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 217,10 [M+H]<sup>+</sup>.

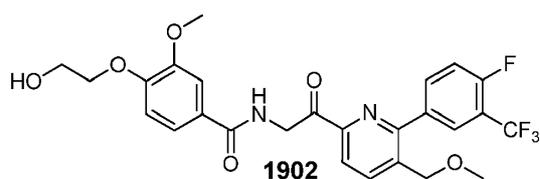
25 Una mezcla de **19-7**, ácido **16-3** (637 mg, 1,92 mmol), EDC (426 mg, 2,22 mmol), HOBT (300 mg, 2,22 mmol) y TEA (411 ul, 2,96 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a TA durante 14 h. La mezcla se lavó dos veces con disolución acuosa 1M de HCl. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 0:100) proporcionó **19-8** en la forma de una espuma blanca (400 mg, 51% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 531,20 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Una mezcla de **19-8** (100 mg, 0,188 mmol), dioxaborinano (124 mg, 0,470 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (9,6 mg, 0,013 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. (disolución 2M, 282 ul, 0,564 mmol) en DME (2 ml) se desgaseó y calentó hasta 85°C. Después de 2 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 80:20 a 0:100) proporcionó el intermedio protegido (120 mg).

35 Se añadió peryodinano Dess-Martin (133 mg, 0,315 mmol) a una disolución del intermedio protegido (120 mg) en DCM seco (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió una disolución 1:1 saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cetona bruta se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TFA (200 ul). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa 2M de NaOH (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto **1900** en la forma de un sólido blanco (6 mg, 6% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 525,16 [M+H]<sup>+</sup>.



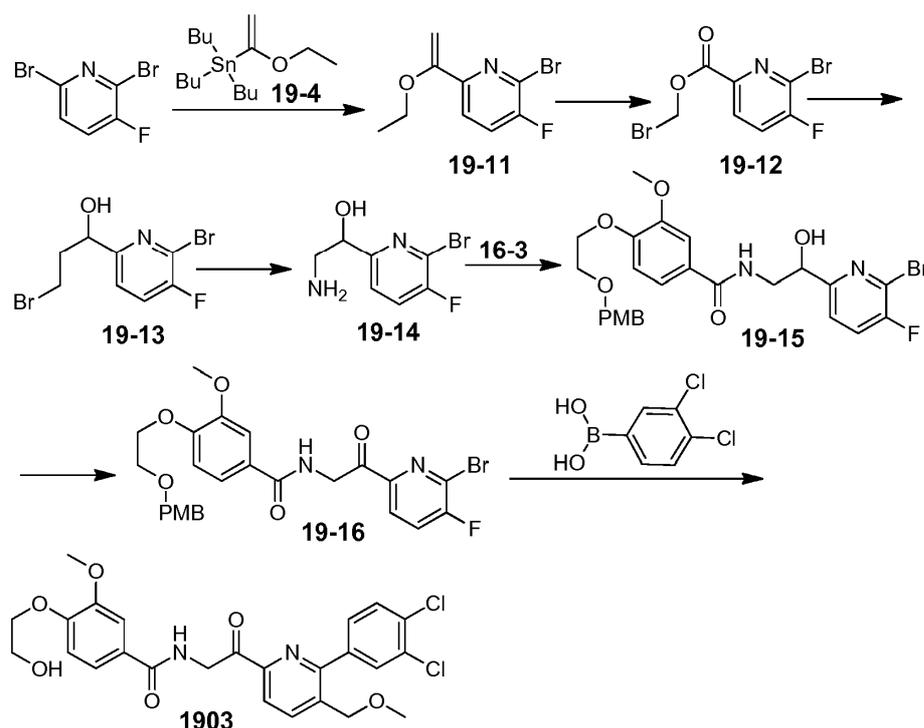
45 El compuesto **1901** se preparó comenzando por **19-8** y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1900**. El compuesto **1901** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (5% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 503,13 [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **1902** se preparó comenzando por **19-8** y ácido [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1900**. El compuesto **1902** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (7% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 537,20 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 19-2

Preparación del compuesto 1903



Una mezcla de 2,6-dibromo-3-fluoropiridina (940 mg, 3,68 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (258 mg, 0,368 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estannano (**19-4**, 1,24 ml, 3,68 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se desgaseó y calentó a 90°C. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se usó **19-11** bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se añadió NBS (984 mg, 5,53 mmol) a una disolución de **19-11** en THF (10 ml), que había sido previamente enfriada a 0°C. La mezcla se agitó durante 45 min a 0°C, luego se calentó hasta alcanzar TA. La reacción se inactivó con agua y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 70:30) proporcionó **19-12** (420 mg, 38% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,97 (s, 2 H), 8,04 -8,23 (m, 2 H).

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (59 mg, 1,56 mmol) a una disolución de **19-12** (420 mg, 1,40 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción metanólica se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar **19-13** (380 mg) bruto, que se usó en la etapa siguiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,66 -3,74 (m, 1 H), 3,76 -3,86 (m, 1 H), 4,88 (c, *J*=4,8 Hz, 1 H), 6,20 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J*=8,4, 3,6 Hz, 1 H), 7,90 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H).

Se disolvió bromuro **19-13** (380 mg) en una disolución 7M de NH<sub>3</sub>-MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 6 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar **19-14**, que se usó en la etapa siguiente.

Una mezcla de **19-14**, ácido 3-metoxi-4-{2-[(4-metoxifenil)metoxi]etoxi}benzoico (**16-3**, 548 mg, 1,65 mmol), EDC (364 mg, 1,90 mmol), HOBT (257 mg, 1,90 mmol) y TEA (353 ul, 2,54 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se lavó con disolución acuosa 1M de HCl. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a

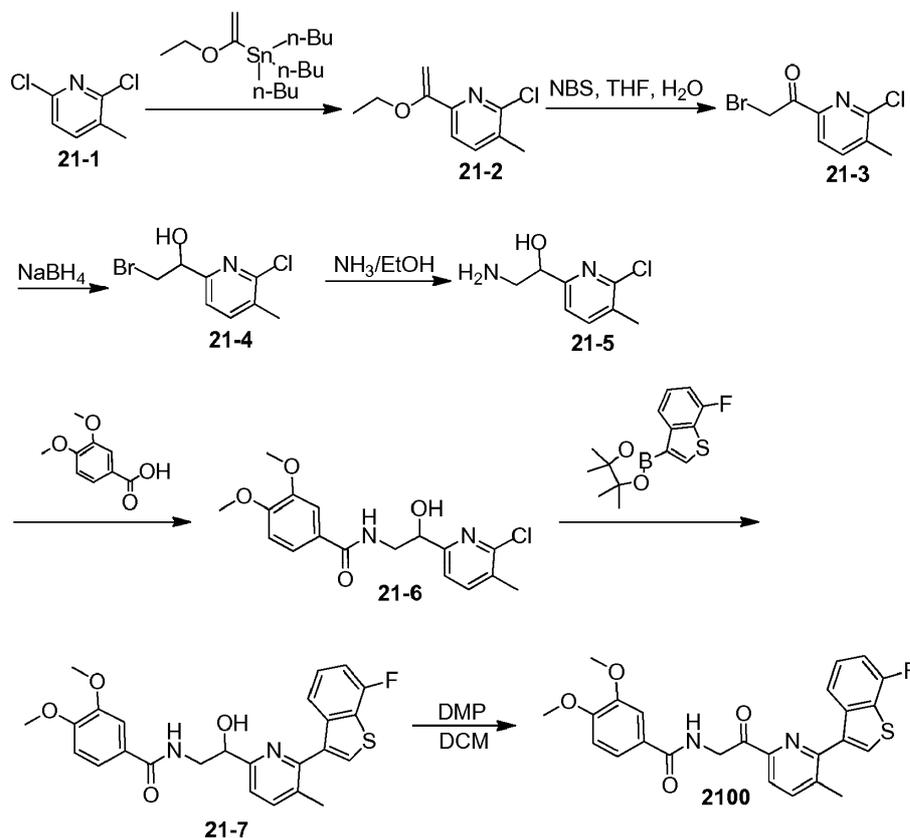
presión reducida. La cromatografía del residuo (DCM-MeOH, 100:0 a 95:5) proporcionó **19-15** (55,0 mg, 8% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 549,22 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Se añadió peryodinato Dess-Martin (72 mg, 0,170 mmol) a una disolución de **19-15** (55 mg, 0,100 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se añadió DMP adicional (13,0 mg, 0,030 mmol). Después de 30 min, se añadió una disolución 1:1 saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 40 min y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **19-16** bruto, que se usó en la etapa siguiente. UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 547,23 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Una mezcla de **19-16**, ácido (3,4-diclorofenil)borónico (38,0 mg, 0,200 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,6 mg, 0,050 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac, (disolución 2M, 150 ul, 0,300 mmol) en DCE (1,5 ml) se desgaseó y calentó a 85°C. Después de 2 h, se añadió agua a la mezcla y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución 10:1 de DCM-TFA (4 ml) y la disolución se agitó a TA durante 20 min. Se añadió disolución acuosa 2M de NaOH y las capas se separaron. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (EtOAc-MeOH, 100:0 a 90:10) proporcionó el compuesto **1903** en la forma de un sólido amarillo ligero (5,0 mg, 10% en tres etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 493,18 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21-1

Preparación del compuesto 2100



20 A una disolución de **21-1** (2,5 g, 15,6 mmol), reactivo de estaño (5,6 g, 15,6 mmol) y KF (1,9 g, 31,7 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (330 mg, 0,46 mmol). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a 70°C en un baño de aceite durante 10 h. La disolución se enfrió hasta TA. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con EA. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **21-2** bruto (2,3 g), que se usó en la

25 etapa siguiente sin purificación. +ESI-MS:m/z 197,9 [M+H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **21-2** (2,2 g, 11,2 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añadió NBS (2,1 g, 11,8 mmol), y se agitó TA durante 30 min. La disolución se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar **21-3** bruto (2,0 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

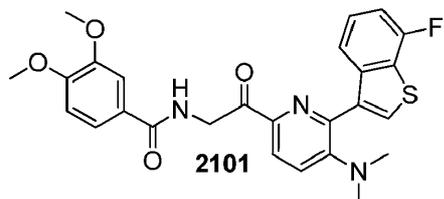
A una disolución de **21-3** (2,05 g, 8,1 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,9 g, 23,7 mmol) a -30°C. La mezcla se agitó a -30°C durante 30 min. La reacción se inactivó por adición de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **21-4** (1,5 g) en la forma de un aceite. +ESI-MS:m/z 250,0 [M +H]<sup>+</sup>.

Una mezcla de **21-4** (1,5 g, 5,3 mmol) y NH<sub>3</sub>/EtOH saturado (10 ml) en un tubo sellado se calentó hasta 70°C durante 6 h. La disolución se eliminó a presión reducida para dar **21-5** bruto (1,0 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. +ESI-MS:m/z 186,9 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (364 mg, 2,0 mmol), HATU (1,1 g, 2,9 mmol) y DIPEA (700 mg, 5,4 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió **21-5** (372 mg, 2,0 mmol) a 25°C. La disolución se agitó durante 5 h a esta temperatura y luego se diluyó con disolución acuosa 1,0 N de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para dar **21-6** (300 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS:m/z 351,0 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **21-6** (300 mg, 0,86 mmol) y el reactivo de dioxaborolano (262 mg, 0,94 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,04 mmol) y una disolución de KF recién preparada (200 mg en 1 ml de agua). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a 70°C en un baño de aceite durante 8 h. La disolución se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y se separó de la capa de agua. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=1:2) para dar **21-7** bruto (180 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

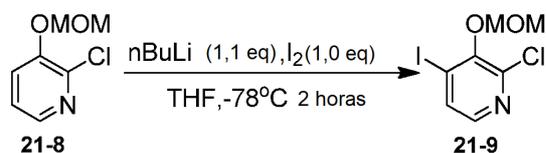
A una disolución de **21-7** (150 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DMP (550 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **2100** (30 mg) en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS:m/z 464,9 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2101** se preparó comenzando por 2,6-dibromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2101** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 493,9 [M +H]<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo de referencia 21-2

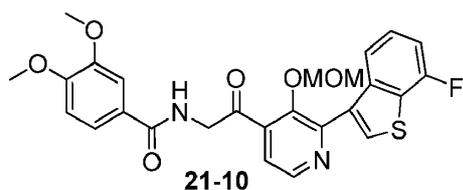
Preparación del compuesto 21-9



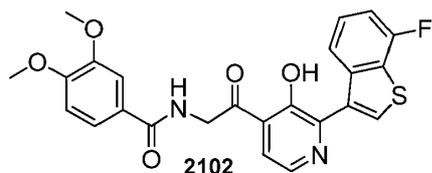
El compuesto **21-8** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT núm. WO 2005/074513. El compuesto **21-9** se preparó de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT núm. WO 2010/018874.

### 35 Ejemplo 21-2a

Preparación del compuesto 2102



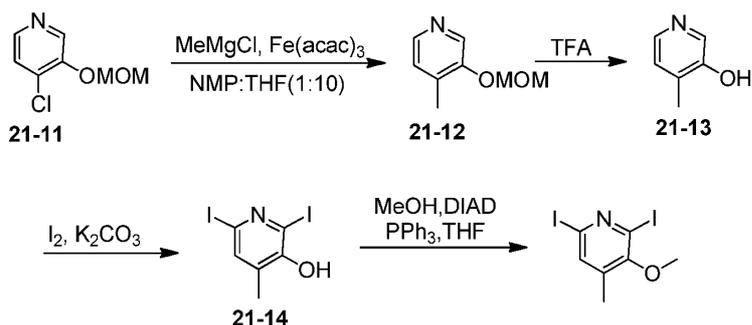
El compuesto **21-10** se preparó esencialmente como se describió en la preparación del compuesto 2100 usando **21-9** como el material de partida. El compuesto **21-10** se obtuvo en la forma de sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 511,0 [M +H]<sup>+</sup>.



5 A una disolución de **21-10** bruto (30 mg, 0,0588 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con EA. La disolución se evaporó a baja presión para dar el producto bruto. El residuo se purificó por HPLC prep. para generar el compuesto **2102** (4 mg, 8,7 %). +ESI-MS: m/z 467,0 [M +H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo de referencia 21-3

Preparación de 2,6-diyodo-3-metoxi-4-metilpiridina



15 A una disolución de **21-11** (2,1 g, 11,6 mmol) en NMP:THF = 1:10 (10 ml) a 0°C se le añadió Fe(acac)<sub>3</sub> (0,84 g, 23,2 mmol). Después de 30 min, se añadió MeMgCl (38,6 ml, 116 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 8 h con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó con MeOH y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=5:1) para dar **21-12** (1,2 g, 67,8%) en la forma de un líquido.

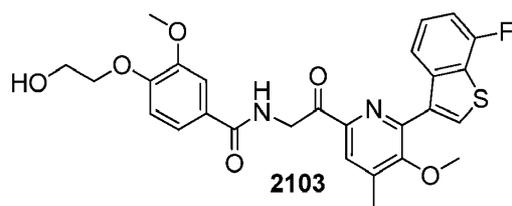
El compuesto **21-13** se preparó esencialmente como se describe en la preparación del compuesto **2102** usando **21-12** como material de partida. El compuesto **21-13** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 174,0 [M +H]<sup>+</sup>.

20 A una disolución de **21-13** (800 mg, 7,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 14,6 mmol) en H<sub>2</sub>O (8 ml) / THF(8 ml) se le añadió I<sub>2</sub> (3,7 g, 14,6 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min con monitoreo de TLC. La disolución se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA, y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=5:1) para dar **21-14** (2,2 g, 83,0%). +ESI-MS: m/z 375,9 [M +H]<sup>+</sup>.

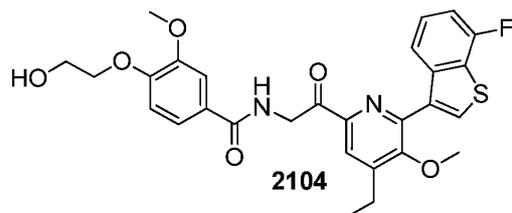
25 A una disolución de **21-14** (2,0 g, 5,5 mmol) y PPh<sub>3</sub> (2,9 g, 11,0 mmol) en THF (800 ml) se le añadieron MeOH (1 ml) y DIAD (2,2 g, 11,0 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h con monitoreo de TLC. La disolución se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=100:1) para dar 2,6-diyodo-3-metoxi-4-metilpiridina (1,4 g, 67,3%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ=7,44 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H).

#### Ejemplo 21-3a

30 Preparación de los compuestos 2103 y 2104



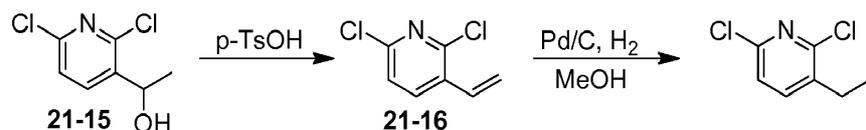
El compuesto **2103** se preparó comenzando por 2,6-diyodo-3-metoxi-4-metilpiridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2103** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 524,9 [M +H]<sup>+</sup>.



5 El compuesto **2104** se preparó comenzando por piridina-3-ol siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2102**. El compuesto **2104** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 539,0 [M +H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 21-4

10 Preparación de 2,6-dicloro-3-etilpiridina

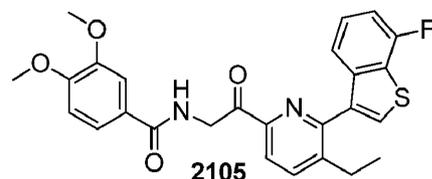


15 A una disolución de **21-15** (2,0 mg, 11,1 mmol) en clorobenceno (8 ml) se le añadió p-TsOH (2,1 g, 12,2 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 140°C en un baño de aceite por 5 h con monitoreo de TLC. La reacción se inactivó con adición de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en columna de gel de sílice para dar **21-16** (0,9 g). <sup>1</sup>H-RMN CDCl<sub>3</sub> (400MHz): δ 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,01-6,94 (m, 1 H), 5,79 (d, J=17,6 Hz, 1 H), 5,53 (d, J=11,2 Hz, 1 H).

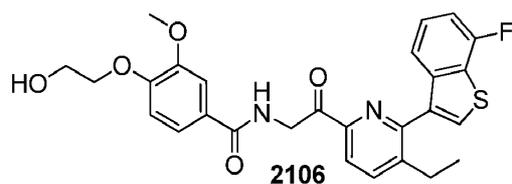
20 A una mezcla de **21-16** (2,5 g, 14,4 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 300 mg). El sistema se desgaseó y luego se cargó con H<sub>2</sub> 3 veces y se agitó bajo un globo de H<sub>2</sub> a TA durante 1 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite. Los filtrados combinados se concentraron para dar 2,6-dicloro-3-etilpiridina (2,0 g) en la forma de un sólido blanco.

#### Ejemplo 21-4a

Preparación de los compuestos 2105 y 2106



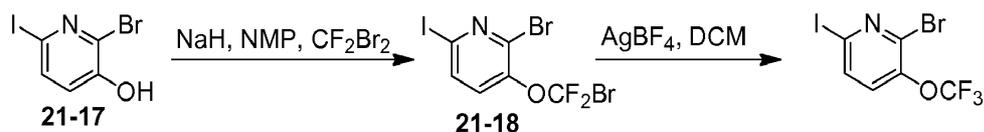
25 El compuesto **2105** se preparó comenzando por 2,6-dicloro-3-etilpiridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2105** se obtuvo en la forma de sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 478,9 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2106** se preparó comenzando por 2,6-dicloro-3-etilpiridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2106** se obtuvo en la forma de sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 508,9 [M +H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo de referencia 21-5

Preparación de 2-bromo-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina

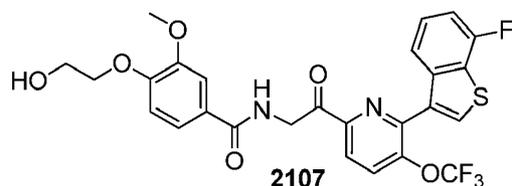


A una disolución de **21-17** (2,0 g, 6,7 mmol) en NMP (10 ml) se le añadió NaH (536 mg, 13,4 mmol) a TA. Después de 30 min, se añadió CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (1,68 g, 8,0 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h con monitoreo de TLC. La disolución se inactivó con MeOH y se diluyó con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para dar **21-18** (1,0 g, 35,1 %).

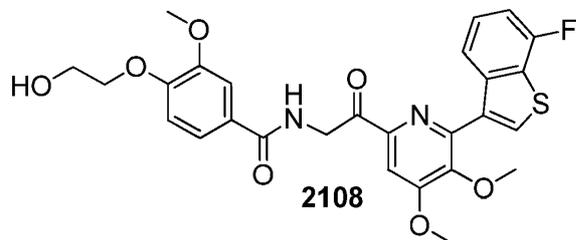
A una disolución de **21-18** (0,8 g, 1,88 mmol) en DCM (10 ml) a -78°C se le añadió AgBF<sub>4</sub> (0,8 g, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 8 h con monitoreo de TLC. La disolución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La disolución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para dar 2-bromo-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina (0,5 g, 72,5 %) en la forma de un líquido. +ESI-MS: m/z 367,9 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21-5a

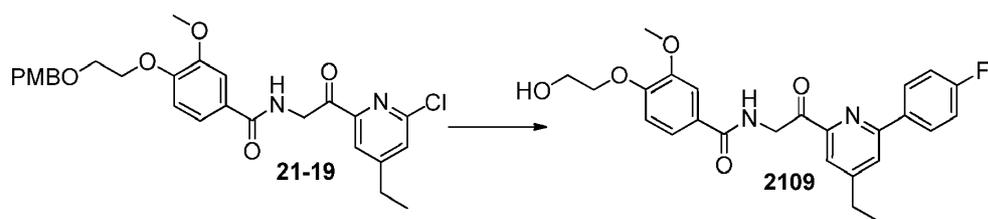
Preparación de los compuestos 2107-2109



El compuesto **2107** se preparó comenzando por 2-bromo-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2107** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 564,9 [M +H]<sup>+</sup>.



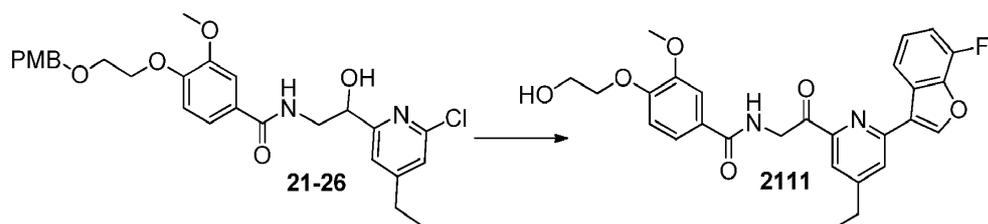
El compuesto **2108** se preparó comenzando por piridina-3-ol siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2102**. El compuesto **2108** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 541,1 [M +H]<sup>+</sup>.



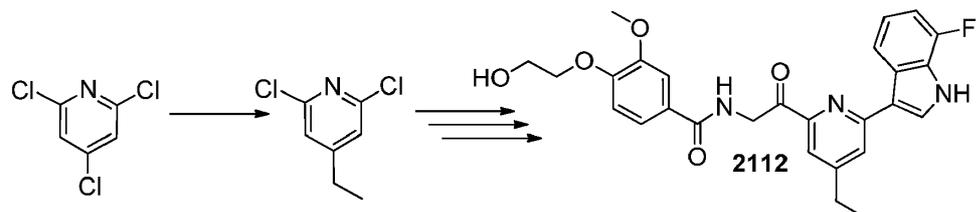
El compuesto **2109** se preparó comenzando por 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y **21-19** siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2109** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z = 453,9 [M +H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 21-6a

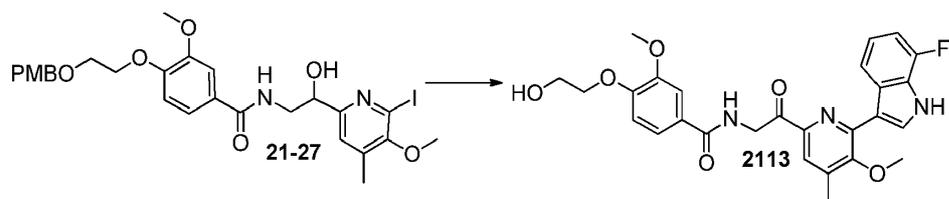
Preparación de los compuestos 2111-2115



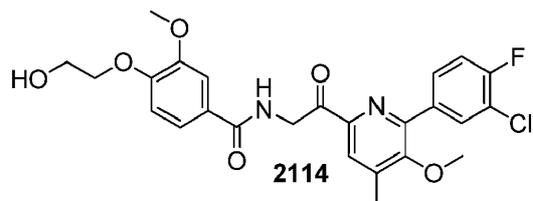
El compuesto **2111** se preparó comenzando por **21-26** y 2-(7-fluorobenzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2111** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z = 493,0 [M +H]<sup>+</sup>.



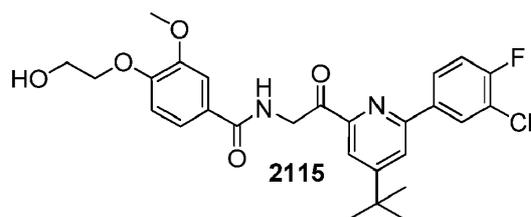
El compuesto **2112** se preparó comenzando por 2,4,6-tricloropiridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2112** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 492,2 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2113** se preparó comenzando por 7-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol y **21-27** siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2113** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 508,0 [M +H]<sup>+</sup>.



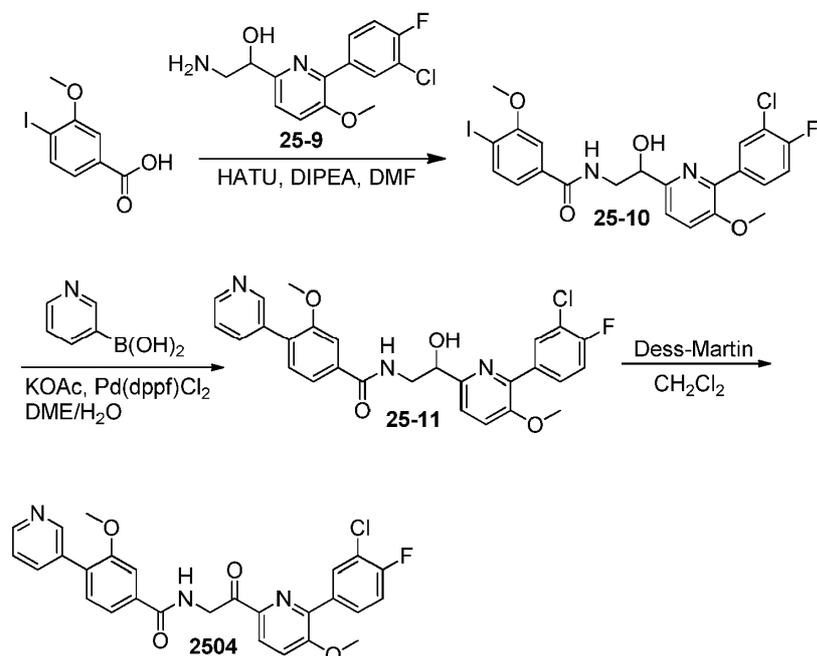
El compuesto **2114** se preparó comenzando por 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y **21-27** siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2114** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS: m/z 502,9 [M +H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2115** se preparó comenzando por ácido (3-cloro-4-fluorofenil) borónico y 2,4,6-tricloropiridina siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2100**. El compuesto **2115** se obtuvo como sólidos blancos. +ESI-MS:  $m/z$  514,9 [M + H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 25-2

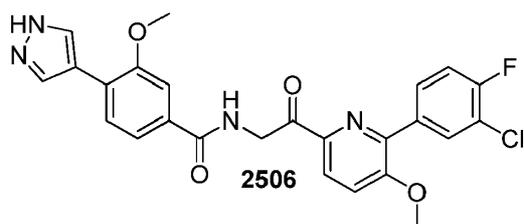
Preparación del compuesto 2504



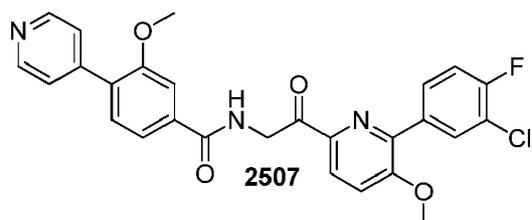
A una disolución de ácido 3-metoxi-4-yodobenzoico (0,45 g, 1,6 mmol), **25-9** (0,485 g, 1,6 mmol), HATU (0,75 g, 2,0 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIEA (0,71 ml, 4,1 mmol). La disolución se agitó durante 18 h a TA. La mezcla se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar **25-10** (0,176 g, 51%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (dd, J=2,15, 7,24, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,02, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,71, 1H), 6,93 (dd, J=1,96, 8,02), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,97-4,99 (m, 1H), 3,99-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,72 (m, 1H).

Una disolución de **25-10** (25 mg, 0,045 mmol), ácido piridina-3-borónico (11 mg, 0,09 mmol), acetato de potasio (13 mg, 0,13 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 0,009 mmol) en DME (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,05 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h a 110°C. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar **25-11** (22 mg, 88%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74-8,90 (s a, 1H), 8,60-8,72 (s a, 1H), 8,00, dd, J=2,15, 7,24), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,17, (t, J=8,80, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H).

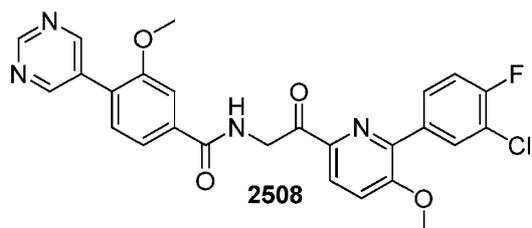
Se añadió peryodinano Dess-Martin (25 mg, 0,061 mmol) a una disolución de **25-11** (22 mg, 0,043 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/hexano) para dar el compuesto **2504** (6,1 mg, 28%). LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> 506,10.



El compuesto **2506** se preparó usando pirazol-4-borónico pinacol éster en la reacción Suzuki y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2504**. LC/MS: [M+H] 495,10.



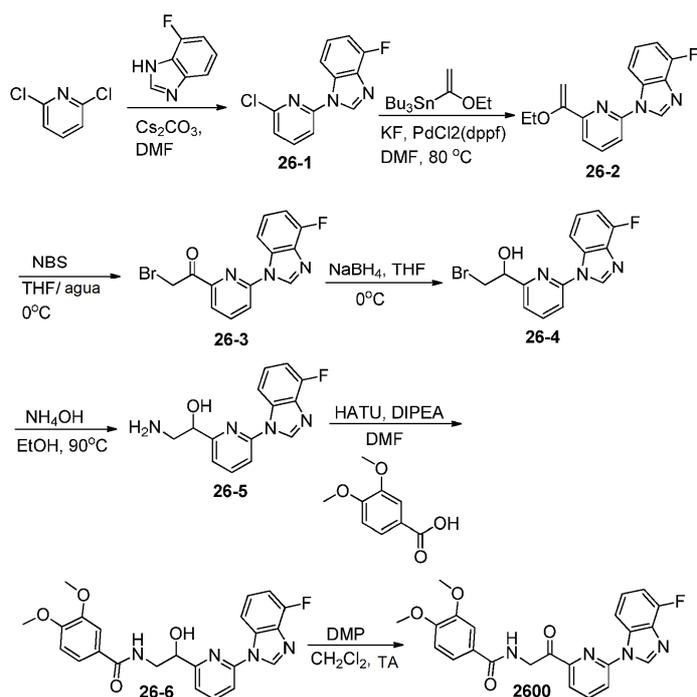
- 5 El compuesto **2507** se preparó usando ácido piridina-4-borónico pinacol éster en la reacción Suzuki y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2504**. LC/MS: [M+H] 506,10.



- 10 El compuesto **2508** se preparó usando ácido pirimidina-4-borónico pinacol éster en la reacción Suzuki y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2504**. LC/MS: [M+H] 507,10.

#### Ejemplo 26-1

Preparación del compuesto 2600



5 A una mezcla en agitación de 2,6-dicloropiridina (270 mg, 1,82 mmol) y 7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (248 mg, 1,82 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (709 mg, 2,2 mmol). La mezcla se sometió a reacción a 120°C durante 2 h y luego se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaCl. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó **26-1** (300 mg) en la forma de un sólido blanco. LCMS: 248,1 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 A una mezcla en agitación de **26-1** (300 mg, 1,056 mmol), KF (184 mg, 3,2 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (155 mg, 0,2 mmol) en DMF seca (2 ml, desoxigenada antes del uso) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (381 mg, 1,056 mmol). La mezcla se agitó a 85°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se cargó directamente a una columna de gel de sílice para dar **26-2** en la forma de un aceite incoloro. LCMS: 284,2. m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 A una disolución agitada de **26-2** (130 mg, 0,46 mmol) en THF/agua (1,6 ml/0,8 ml) a 0°C se le añadió NBS (86 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se inactivó luego con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. Se usó **26-3** bruto en la etapa siguiente sin ninguna purificación.

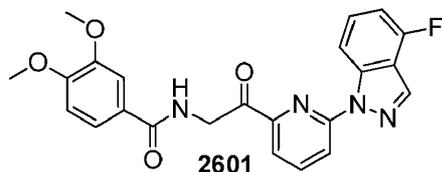
A esta mezcla en agitación de **26-3** en MeOH/THF (1:3, 4 ml de volumen total) a 0°C se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (17,5 mg). La mezcla se agitó durante 10 min a 0°C. La reacción se inactivó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y concentraron a presión reducida. Se usó **26-4** bruto en la etapa siguiente sin ninguna purificación.

20 A una mezcla en agitación de **26-4** en EtOH (2 ml) se le añadió disolución de hidrato de amoníaco (2 ml) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y luego se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. La mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

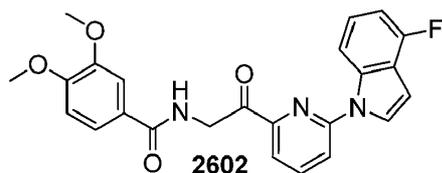
25 A una mezcla en agitación de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (54 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 ml) a TA se le añadieron HATU (127 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (83 mg, 0,64 mmol). La mezcla se sometió a reacción a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió una disolución de **26-5** en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó **26-6** (100 mg) en la forma de un aceite amarillo. LC/MS: 437,25 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 A una mezcla en agitación de **26-6** (100 mg, 0,22 mmol) en DCM (2 ml) a TA se le añadió peryodinano Dess-Martin (650 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó lentamente con 5%  $\text{NaHSO}_3$  y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron

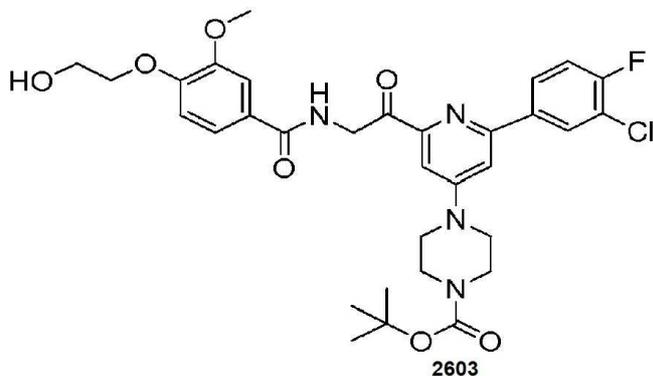
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó usando HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2600** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 435,25 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



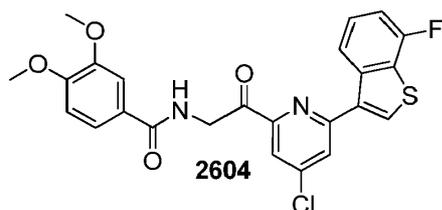
- 5 El compuesto **2601** se preparó usando 2,6-dicloropiridina y 7-fluoro-1H-indazol y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2600**. LCMS: 435,30 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



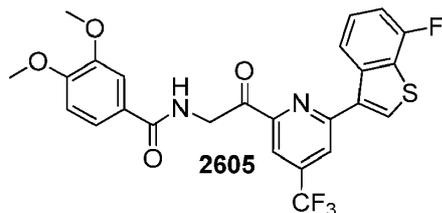
El compuesto **2602** se preparó usando 2,6-dicloropiridina y 7-fluoro-1H-indol y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2600**. LCMS: 434,25 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



- 10 El compuesto **2603** se preparó usando ácido 1-piperazinacarboxílico, 4-(2,6-dicloro-4-piridinil)-, 1,1-dimetil-etil éster y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2600**. LCMS: 643,20 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



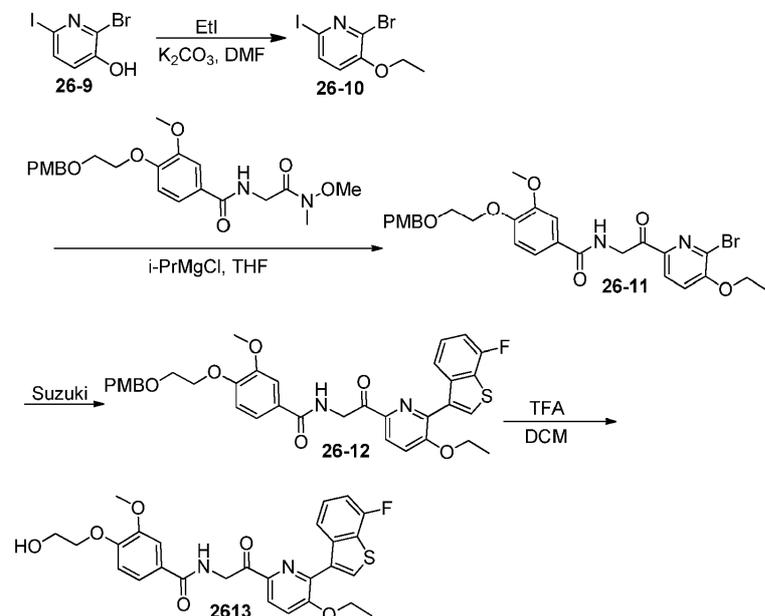
- 15 El compuesto **2604** se preparó usando 2,4,6-tricloropiridina y 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2600**. LCMS: 485,25 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2605** se preparó usando 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2604**. LCMS: 519,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26-3**

Preparación del compuesto 2613

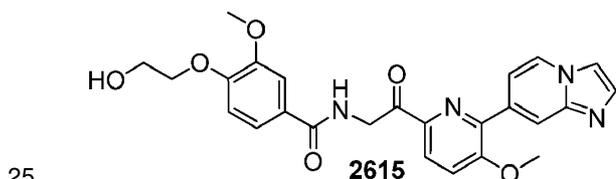


5 A una disolución de **26-9** (300 mg, 1,0 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron  $K_2CO_3$  (276 mg, 2,0 mmol) y EtI (163 mg, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar **26-10** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 327,80 m/z  $[M+H]^+$ .

10 A una disolución de **26-10** (91 mg, 0,28 mmol) y 3-metoxi-N-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-4-(2-((4-metoxibenzil)oxi)eto)benzamida (80 mg, 0,18 mmol) en THF (0,28 ml) se le añadió una disolución de *i*-PrMgCl (0,28 ml, 0,56 mmol) en THF en porciones. La mezcla se sometió a reacción durante 15 min y se inactivó lentamente con una disolución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para dar **26-11** bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar **26-11** purificado (45 mg). LCMS: 573,0 m/z  $[M+H]^+$ .

15 A una disolución de **26-11** (70 mg, 0,122 mmol) en dioxano/ $H_2O$  (10:1) (1,65 ml) se le añadieron éster borónico basado en benzo-tiofeno (34 mg, 0,122 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (25 mg, 0,025 mmol) y KOAc (35 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a  $120^\circ C$  durante 1 h bajo condiciones de microondas. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna para dar **26-12** en la forma de un aceite amarillo. LCMS: 645 m/z  $[M+H]^+$ .

20 A una mezcla en agitación de **26-12** (20 mg) en DCM (1,0 ml) a TA se le añadió TFA (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, se diluyó con EtOAc y se inactivó lentamente con una disolución saturada fría de  $NaHCO_3$ , hasta  $pH > 7$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2613** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 525,10 m/z  $[M+H]^+$ .

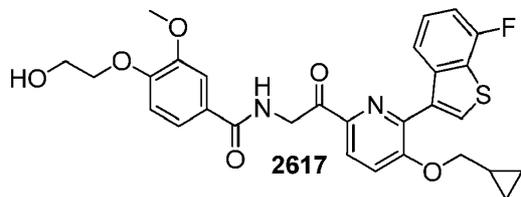


25 El compuesto **2615** se preparó usando N-(2-(6-bromo-5-etoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3-metoxi-4-(2-((4-metoxibenzil)oxi)eto)benzamida con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina seguida de eliminación del PMB éter, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2613**. LCMS: 477,15 m/z  $[M+H]^+$ .

30

**Ejemplo 26-4**

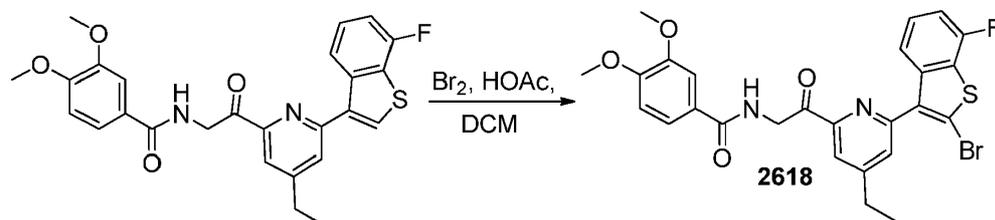
Preparación del compuesto 2617



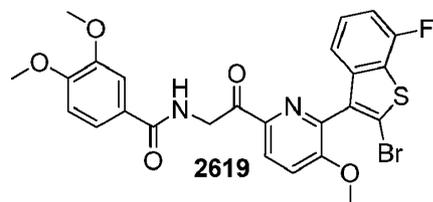
- 5 El compuesto **2617** se preparó usando 2-bromo-6-yodopiridin-3-ol y (bromometil)ciclopropano como materiales de partida para la primera etapa de alquilación, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2613**. LCMS: 551,10 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26-5**

Preparación del compuesto 2618



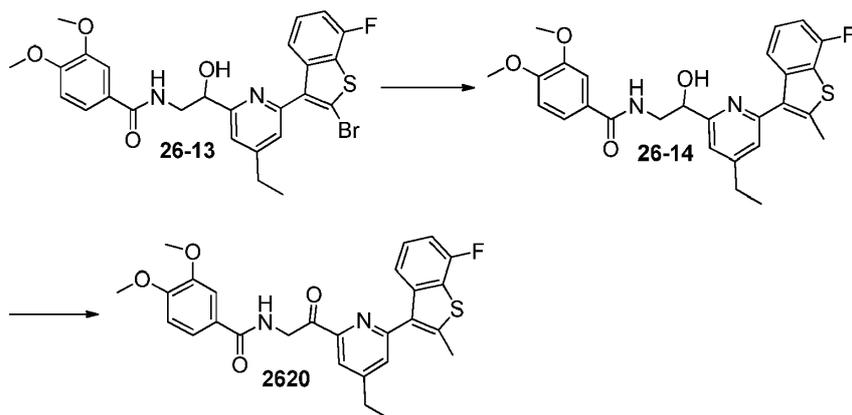
- 10 A una mezcla en agitación de N-(2-(4-etil-6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)-2-oxoetil)-3,4-dimetoxibenzamida (30 mg, 0,06 mmol) en HOAc (0,5 ml) a TA se le añadió una disolución de bromo (20 mg) en DCM (0,25 ml). La mezcla se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó lentamente con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el
- 15 compuesto **2618** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 557,0 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2619** se preparó usando N-(2-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3,4-dimetoxibenzamida y bromo en DCM en presencia de HOAc, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2618**. LCMS: 559,0 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

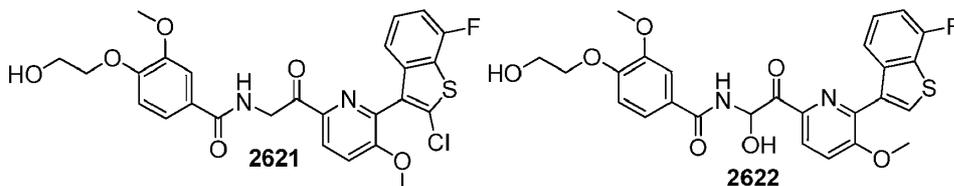
**Ejemplo 26-6**

Preparación del compuesto 2620



5 A una mezcla de **26-13** (20 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (3,6 mg, 0,008 mmol) y una disolución de MeZnCl en THF (0,055 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó bajo condiciones de microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se inactivó lentamente con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se agitó a TA durante 20 min y luego las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla del producto bruto se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar **26-14** en la forma de un aceite incoloro. LCMS: 495,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

10 A una mezcla de **26-14** (18 mg, 0,036) en DCM (2 ml) a TA se le añadió peryodinano Dess-Martin (154 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó lentamente con 5% NaHSO<sub>3</sub> y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla del producto bruto se purificó usando HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2620** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 493,15 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

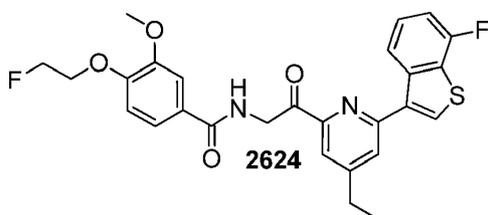


15 A una mezcla en agitación de N-(2-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamida (40 mg, 0,67 mmol) en THF/agua (0,5 ml/0,05 ml) a TA se le añadió NCS (27 mg, 2 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h y luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. para proporcionar los compuestos **2621** y **2622**. Compuesto **2621**: LCMS: 545,10 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2622**: LCMS: 527,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

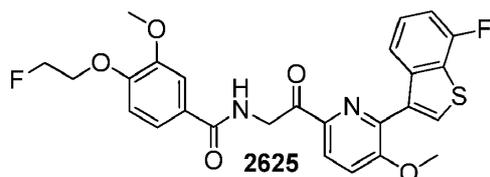
20

### Ejemplo 26-7a

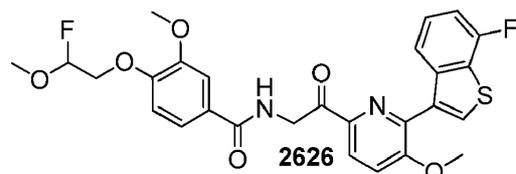
Preparación de los compuestos 2624-2627



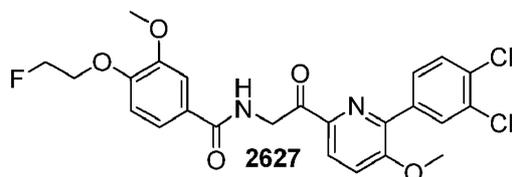
25 A una mezcla en agitación de N-(2-(4-etil-6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzamida (10 mg, 0,02 mmol) se le añadió DAST (16 mg, 0,1 mmol) a 0°C. La mezcla se sometió a reacción a 0 C durante 1 h y luego se calentó hasta TA durante 5 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó lentamente con una disolución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla del producto bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2624** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 511,15 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



El compuesto **2625** se preparó usando N-(2-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamida y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2624**. LCMS: 513,10 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



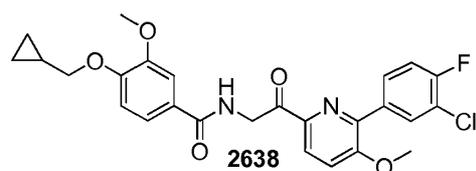
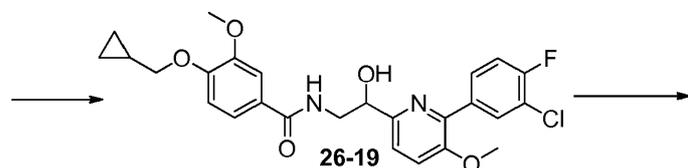
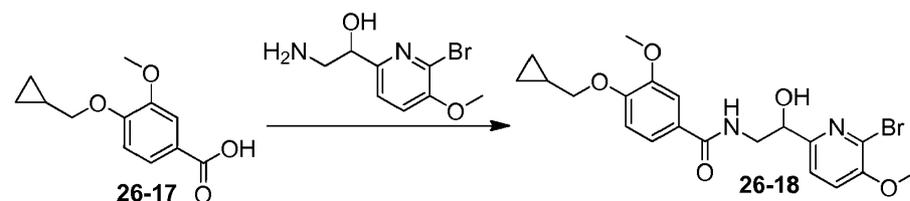
5 El compuesto **2626** se preparó usando N-(2-(6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamida y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2624**. LCMS: 543,15 m/z [M+H]<sup>+</sup>.



10 El compuesto **2627** se preparó usando N-(2-(6-(3,4-diclorofenil)-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxibenzamida con DASF en DCM, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2624**. LCMS: 507,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26-8

Preparación del compuesto 2638

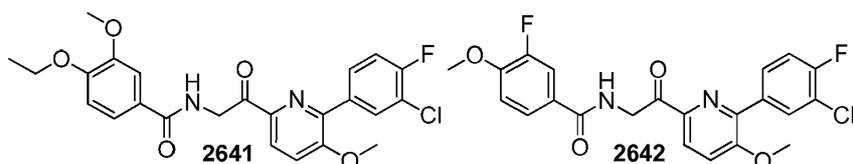


15 A una mezcla en agitación de **26-17** (44 mg, 0,197 mmol) en DMF se le añadieron HATU (83 mg, 0,218 mmol) y DIPEA (51 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y se añadió una disolución de 2-amino-1-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ol. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con una

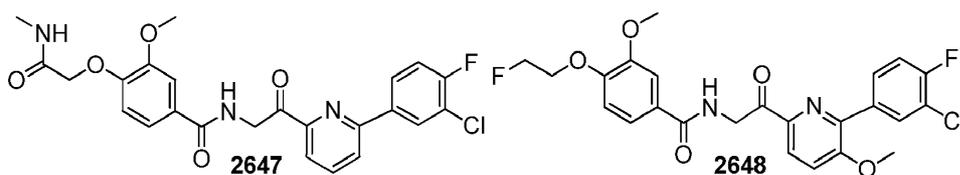
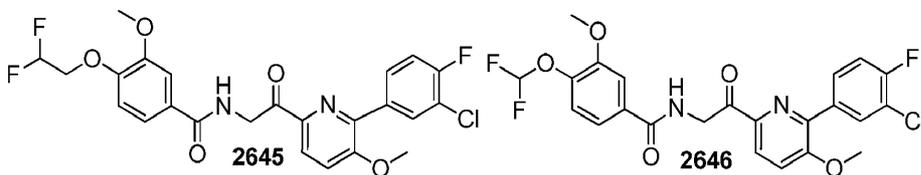
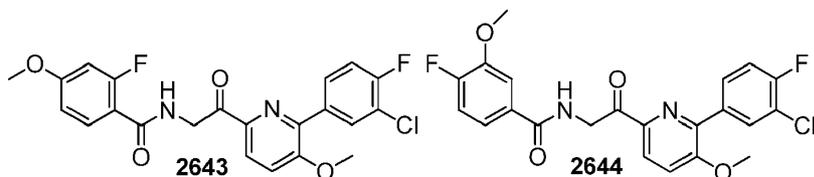
disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se agitó a TA durante 10 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar **26-18**. LCMS: 451,05 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 A una mezcla en agitación de **26-18** (28 mg, 0,062 mmol) en DME/agua (10:1, 2,2 ml) se le añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (60 mg, 0,19 mmol),  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (10 mg, 0,012 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (11 mg, 0,062 mmol). La mezcla se agitó bajo condiciones de microondas a  $110^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de producto bruto se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar **26-19**. LCMS: 501,15 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

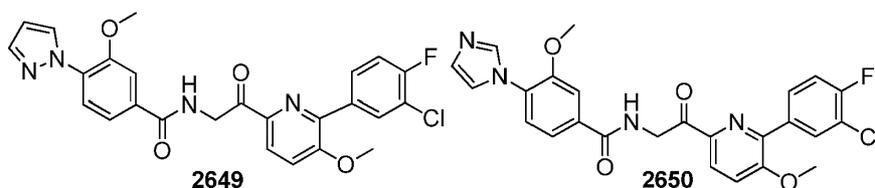
10 A una mezcla en agitación de **26-19** (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) a TA se le añadió peryodinano Dess-Martin (400 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se inactivó lentamente con 5%  $\text{NaHSO}_3$  y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. La mezcla del producto bruto se purificó usando HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2638** en la forma de un sólido blanco. LCMS: 499,15 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

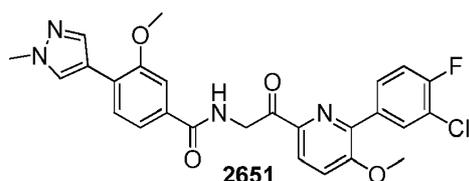


15



20



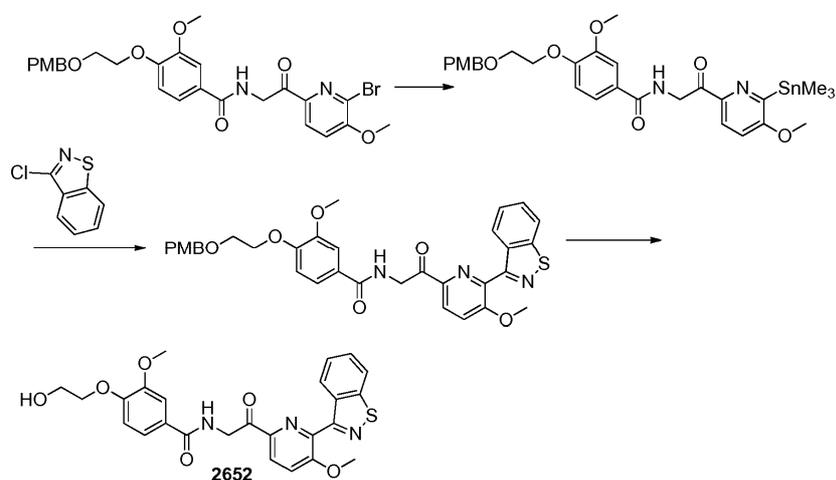


Los compuestos, **2641**, **2642**, **2643**, **2644**, **2645**, **2646**, **2647**, **2648**, **2649**, **2650** y **2651** se prepararon usando ácidos benzoicos comercialmente disponibles y 2-amino-1-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)etan-1-ol en 2 o 3 etapas, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **2638**.

- 5    Compuesto **2641**: LCMS: 473,10 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2642**: LCMS: 447,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2643**: LCMS: 447,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2644**: LCMS: 447,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2645**: LCMS: 509,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2646**: LCMS: 495,10 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2647**: LCMS: 486,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2648**: LCMS: 491,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2649**: LCMS: 495,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **2650**: LCMS: [M+H] 495,05. Compuesto **2651**: LCMS: [M+H] 509,1.

### 10    Ejemplo 26-9

Preparación del compuesto 2652

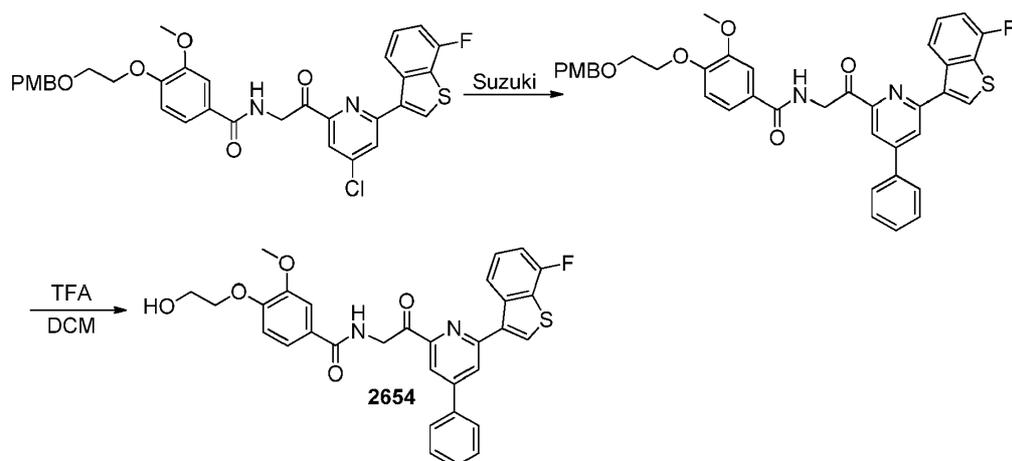


- 15    A una mezcla en agitación de N-(2-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3-metoxi-4-(2-((4-metoxibenzil)oxi)etoxi)benzamida (80 mg, 0,14 mmol) en dioxano (2 ml, desoxigenada antes del uso) se le añadieron tiofeno carboxilato de cobre (I) (5 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0,03 mmol) y Me<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> (80 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h a 110°C. La mezcla se enfrió hasta TA y la mezcla bruta se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: 645,1 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

- 20    Se disolvió el intermedio de estannano bruto en dioxano (1,0 ml). Se añadieron tiofeno carboxilato de cobre (I) (5 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 mg, 0,03 mmol) y 3-clorobenzo[d]isotiazol (48 mg, 0,48 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h y luego se enfrió hasta TA. Esta mezcla se cargó directamente a una columna de gel de sílice para proporcionar el éter protegido con PMB. El PMB éter se eliminó usando TFA en DCM a TA para proporcionar el compuesto **2652**. LCMS: 494,05 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26-11

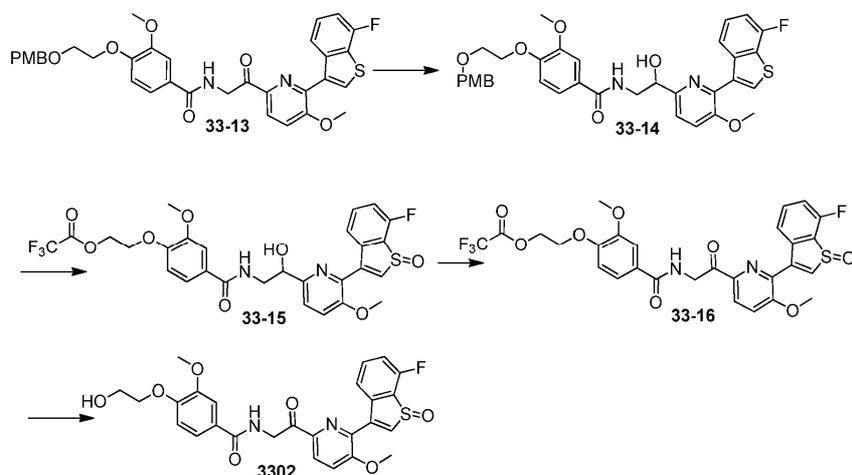
- 25    Preparación del compuesto 2654



5 A una mezcla en agitación de N-(2-(4-cloro-6-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)piridin-2-il)-2-oxoetil)-3-metoxi-4-(2-((4-metoxibenzil)oxi)eto)benzamida (30 mg, 0,044 mmol) en dioxano/agua (10:1: 2,2 ml volumen total) se le añadieron PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7,3 mg, 0,01 mmol), KOAc (17 mg, 0,176 mmol) y ácido fenil borónico (11 mg, 0,088 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h a 110°C. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. La mezcla del producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el PMB éter. El PMB éter se eliminó usando TFA en DCM a TA. El producto bruto se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto **2654** (2,6 mg) en la forma de un sólido blanco. LCMS: 557,15 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 33-2

Preparación del compuesto 3302

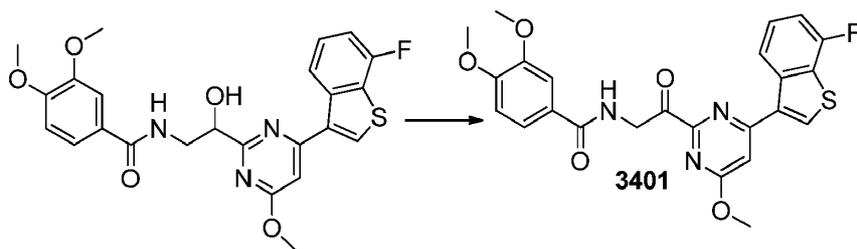


15 A una disolución de **33-13** (190 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,6 mmol) a TA. Se añadió MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE) para dar **33-14** (190 mg, 99 %).

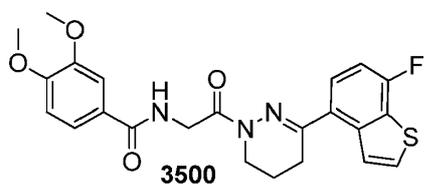
A una disolución de **33-14** (190 mg, 0,3 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron TFA (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 ml, 30%, 2 eq), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con DCM (10 ml x 3). La disolución se concentró para dar **33-15** bruto (200 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. +ESI-MS: m/z 625,0 [M +H]<sup>+</sup>.

20 A una disolución de **33-15** (200 mg, 0,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió DMP (170 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. Después del tratamiento, se obtuvo **33-16** y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

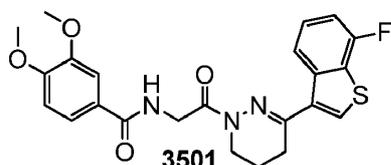
25 A una disolución de **33-16** (200 mg, 0,3 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una gota de HCl concentrado (1 ml). La mezcla se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. El tratamiento y la concentración del residuo proporcionaron el compuesto **3302**. La purificación por HPLC prep. proporcionó el compuesto **3302** (13 mg, 7%). +ESI-MS: m/z 526,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 5 A una disolución agitada de N-(2-(4-(7-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-6-metoxipirimidin-2-il)-2-hidroxi-etil)-3,4-dimetoxibenzoamida (96 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMP (170 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a TA hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), y se lavó con disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y disolución de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró para dar el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA) para dar el compuesto **3401** (74 mg, 80%). +ESI-MS: m/z 482, 9 [M + H]<sup>+</sup>.



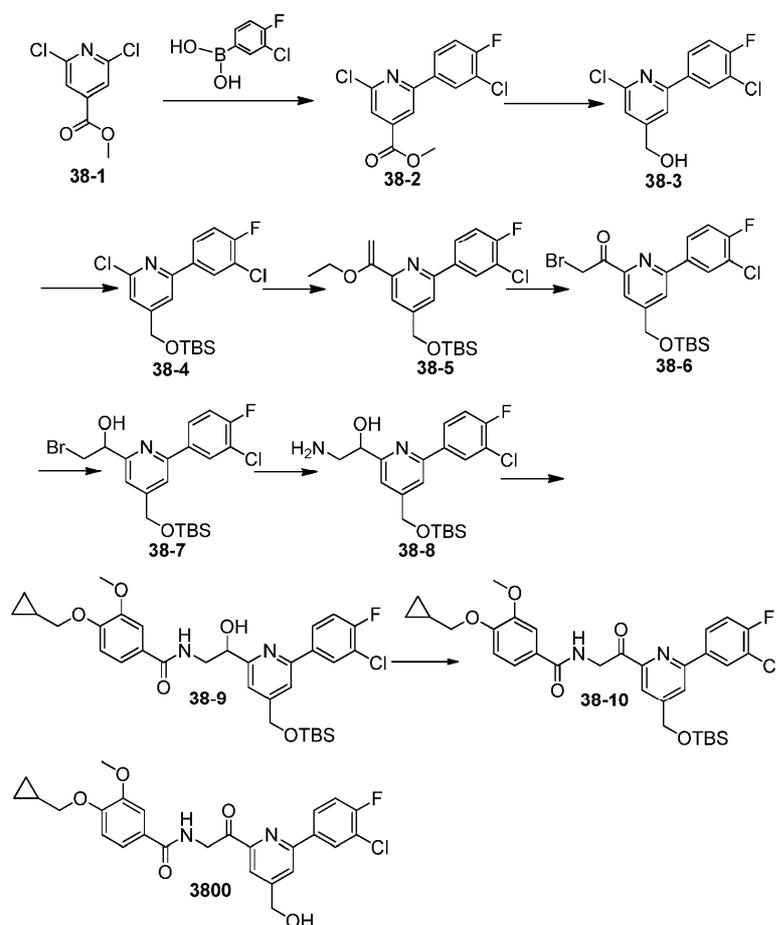
- 10 El compuesto de referencia **3500** se preparó usando ácido metil 3,4-dimetoxibenzoico y 2,3-difluorobenzaldehído, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto de referencia **200**. El compuesto **3500** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (168,9 mg, 35,2%). +ESI-MS:m/z 456,1[M + H]<sup>+</sup>.



- 15 El compuesto de referencia **3501** se preparó usando ácido metil 3,4-dimetoxibenzoico y 2,3-difluorobenzaldehído, y siguiendo la ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto de referencia **200**. El compuesto 3501 se obtuvo en la forma de un sólido blanco (76,4 mg, 14,9%). +ESI-MS:m/z 456,0[M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 34-1

Preparación del compuesto 3800



5 A una disolución de **38-1** (3 g, 14 mmol) y ácido borónico (2,5 g, 14 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (30 ml/5 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,02 g, 1,4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8 g, 21 mmol). El sistema se desgaseó y luego se cargó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en nitrógeno a 80°C en un baño de aceite durante 2 h. La disolución se enfrió hasta TA, se diluyó con EA y se separó de la capa de agua. La disolución de EA se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **38-2** (2 g, 47,9%).

A una disolución de **38-2** (2 g, 6,7 mmol) en MeOH/DCM (20 ml/20 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (510 mg, 13,4 mmol) lentamente a 0°C. La disolución se agitó durante 10 min y se calentó hasta 50°C y se agitó durante 2 h. La disolución se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. La disolución se concentró para dar **38-3** bruto (1,81 g, 100 %).

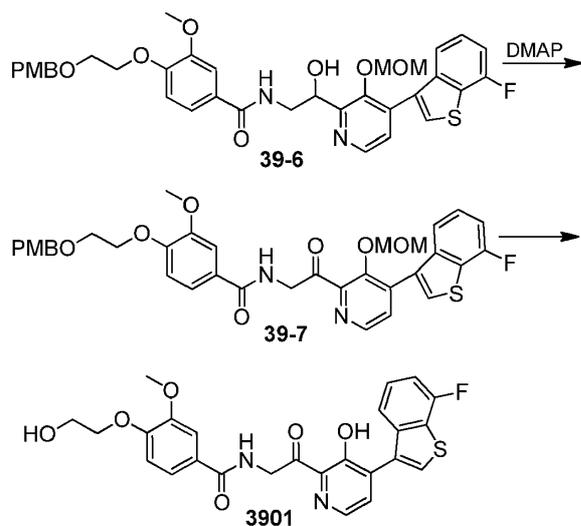
10 A una disolución de **38-3** (1,81 g, 6,7 mmol) en DMF se le añadió imidazol (1,36 g, 1,34 mmol) a TA. Se añadió TBSCl (201 mg, 1,34 mmol). La disolución se agitó durante 18 h. La disolución se lavó con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica se concentró para dar **38-4** (1,8 g, 70,0%). ESI-LCMS: m/z = 385,9 [M + H]<sup>+</sup>.

15 El compuesto **38-10** se preparó usando **38-4** y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación de **1200**. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 8,00 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 7,87 (s a., 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=8,71 Hz, 1 H) 6,92 (a, 1 H) 6,74 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 5,13 (d, J=4,41 Hz, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 3,71-3,85 (m, 5 H) 1,09 (a, 1 H), 0,83 (s, 10 H) 0,46-0,56 (m, 2 H), 0,19-0,30 (m, 2 H), 0,00 (s, 7 H).

20 A una disolución de **38-10** (100 mg, 0,163 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl concentrado (2 ml) a TA y la mezcla se agitó durante 30 min. La disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC(FA) prep. para dar el compuesto **3800** (30 mg, 37,0%) en la forma de un sólido blanco. +ESI-MS: m/z 498,9 [M + H]<sup>+</sup>.

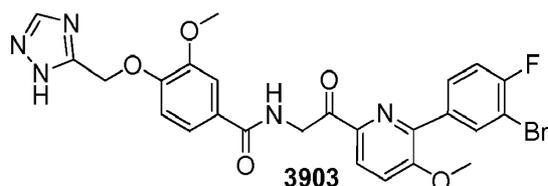
### Ejemplo 35-2

Preparación del compuesto 3901

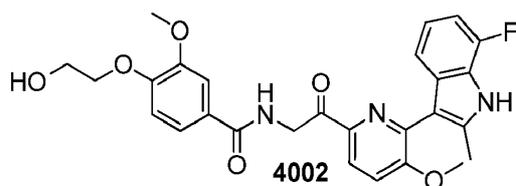


El compuesto **39-7** se preparó usando 2-cloro-4-yodo-3-(metoximetoxi) piridina, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación de **1200**.

- 5 A una disolución de **39-7** bruto (150 mg, 0,226 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La disolución se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por HPLC prep. para generar el compuesto **39-01** (29 mg, 8,7 %). +ESI-MS: m/z 496,9 [M +H]<sup>+</sup>.



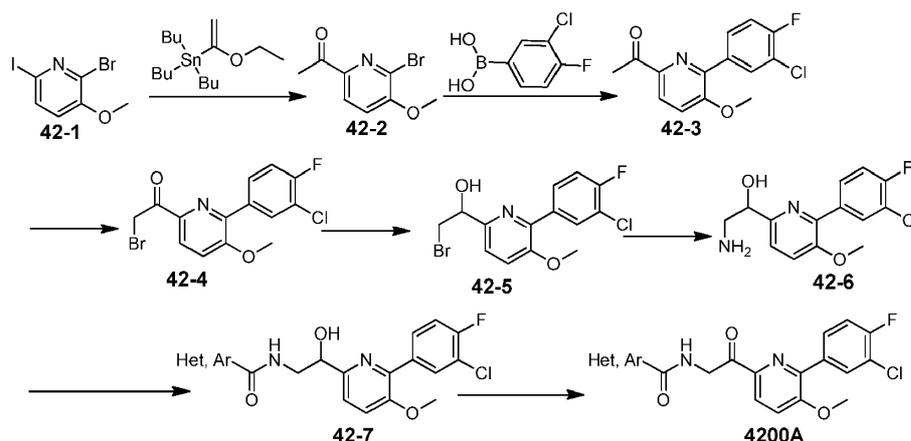
- 10 El compuesto **3903** se preparó usando 2-amino-1-(6-(3-bromo-4-fluorofenil)-5- metoxipiridin-2-il) etanol y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1310**. +ESI-MS::m/z 569,9 [M +H]<sup>+</sup>.



- 15 El compuesto **4002** se preparó usando N-(2-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxoetil)-3-metoxi-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etoxi)benzamida y 7-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **1300**. +ESI-MS:m/z 508,3 [M +H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37-1

Preparación del compuesto 4200A



Una mezcla de **42-1** (6,00 g, 19,2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (133 mg, 0,19 mmol) y tributil(1-etoxietenil)estannano (6,0 ml, 17,7 mmol) en 1,4-dioxano (55 ml) se desgaseó y calentó a 90°C. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 85:15) proporcionó **42-2** en la forma de un sólido amarillo pálido (2,36 g, 54%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 7,66 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H).

Una mezcla de **42-2** (2,36 g, 10,3 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (2,70 g, 15,4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (500 mg, 0,721 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (disolución 2M, 12,9 ml, 25,7 mmol) en DCE (30 ml) se desgaseó y calentó a 85°C. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de celite. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-EtOAc, 100:0 a 80:20) proporcionó **42-3** en la forma de un sólido blanco (1,70 g, 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d ppm 2,65 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 7,55 (t, *J*=8,91 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,96 - 8,08 (m, 2 H) 8,16 (dd, *J*=7,40, 2,13 Hz, 1 H).

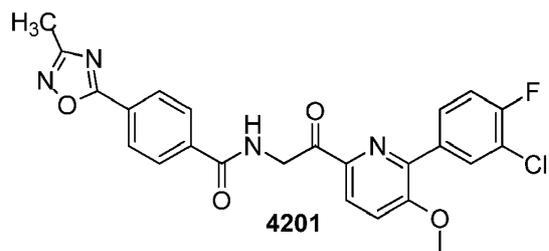
Se añadió Br<sub>2</sub> (500 ul, 10,0 mmol) a una mezcla de **42-3** (1,70 g, 6,1 mmol) en 30% HBr-ácido acético (6,6 ml), que se había pre-enfriado a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se dejó alcanzar TA y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se vertió en una disolución saturada acuosa fría de NaHCO<sub>3</sub>. La porción acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. La cromatografía del residuo (ciclohexano-DCM, 75:25 a 60:40) proporcionó **42-4** en la forma de un sólido blanco (935 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d ppm 3,99 (s, 3 H) 5,08 (s, 2 H) 7,55 (t, *J*=9,03 Hz, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,21 (dd, *J*=7,40, 2,13 Hz, 1H).

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (109 mg, 2,86 mmol) a una disolución de **42-4** (930 mg, 2,60 mmol) en MeOH (20 ml), que se había pre-enfriado a 0°C. La mezcla se calentó hasta TA. Después de 30 min, se añadió una disolución 1M de HCl acuoso y la porción metanólica se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. Se usó **42-5** (887 mg) sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,74 (dd, *J*=10,1, 6,1 Hz, 1 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,81 - 4,93 (m, 1 H) 5,96 (d, *J*=5,2 Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H) 7,63 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 7,98 (ddd, *J*=8,7, 4,9, 2,1 Hz, 1 H) 8,12 (dd, *J*=7,4, 2,1 Hz, 1 H).

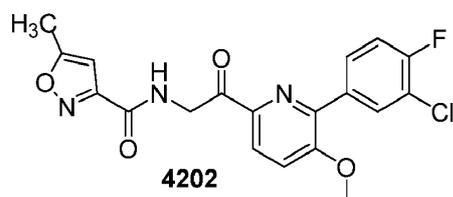
Una mezcla de **42-5** (870 mg) en NH<sub>3</sub>-MeOH 7M (28 ml) se agitó a TA durante 36 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (agua-CH<sub>3</sub>CN, 80:20 a 60:40) para proporcionar **42-6** en la forma de un sólido blanco (472 mg, 61% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d ppm 3,03 (dd, *J*=12,7, 8,9 Hz, 1 H), 3,27 (dd, *J*=12,7, 3,4 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,79 - 4,92 (m, 1 H), 6,20 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,68 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,84 - 7,84 (m, 1 H), 7,90 (s a., 2 H), 7,98 (ddd, *J*=8,7, 4,9, 2,3 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J*=7,5, 2,0 Hz, 1 H).

Una mezcla de **42-6** (50,0 mg, 0,168 mmol), EDC (48,0 mg, 0,252 mmol), HOBT (34,0 mg, 0,252 mmol), TEA (50 ul, 0,336 mmol) y ácido (0,201 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1M, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto **42-7** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

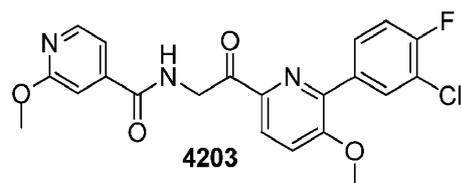
Se añadió peryodinano Dess-Martin (0,252 mmol) a una disolución de **42-7** en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió disolución 1:1 saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>-disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto **4200A**.



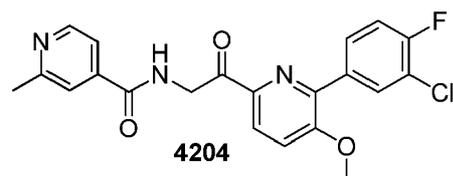
5 El compuesto **4201** se preparó acoplando **42-6** con ácido 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4201** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (10% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z 481,15 [M+H]<sup>+</sup>.



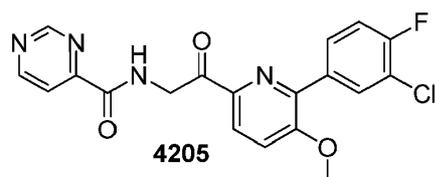
10 El compuesto **4202** se preparó acoplando **42-6** con ácido 5-metil-1,2-oxazol-3-carboxílico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4202** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (31% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 404,10 [M+H]<sup>+</sup>.



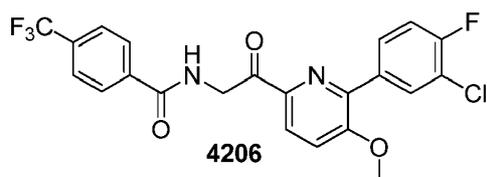
15 El compuesto **4203** se preparó acoplando **42-6** con ácido 2-metoxipiridina-4-carboxílico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4203** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (14% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 430,21 [M+H]<sup>+</sup>.



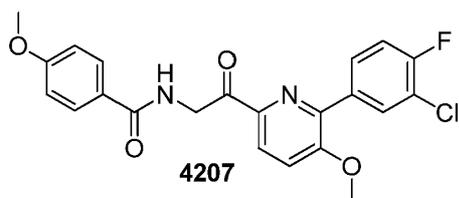
20 El compuesto **4204** se preparó acoplando **42-6** con ácido 2-metilpiridina-4-carboxílico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4204** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (24% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 414,10 [M+H]<sup>+</sup>.



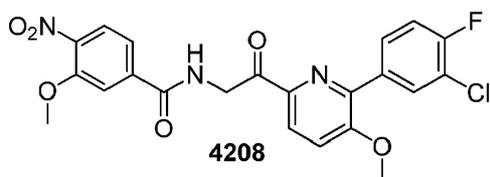
25 El compuesto **4205** se preparó acoplando **42-6** con ácido pirimidina-4-carboxílico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4205** se obtuvo en la forma de un sólido amarillo pálido (25% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 401,15 [M+H]<sup>+</sup>.



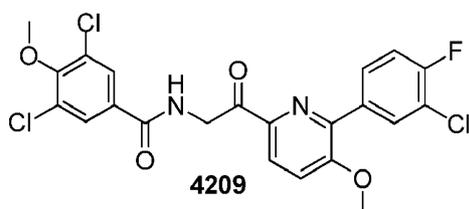
5 El compuesto **4206** se preparó acoplado **42-6** con ácido 4-(trifluorometil)benzoico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4206** se obtuvo en la forma de un sólido blanquecino (48% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 467,18 [M+H]<sup>+</sup>.



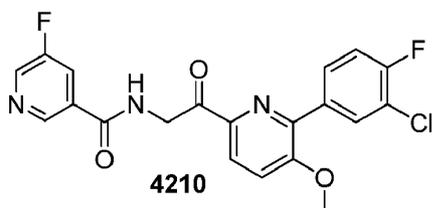
10 El compuesto **4207** se preparó acoplado **42-6** con ácido 4-metoxibenzoico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4207** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (61% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 429,22 [M+H]<sup>+</sup>.



15 El compuesto **4208** se preparó acoplado **42-6** con ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4208** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (70% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 474,20 [M+H]<sup>+</sup>.



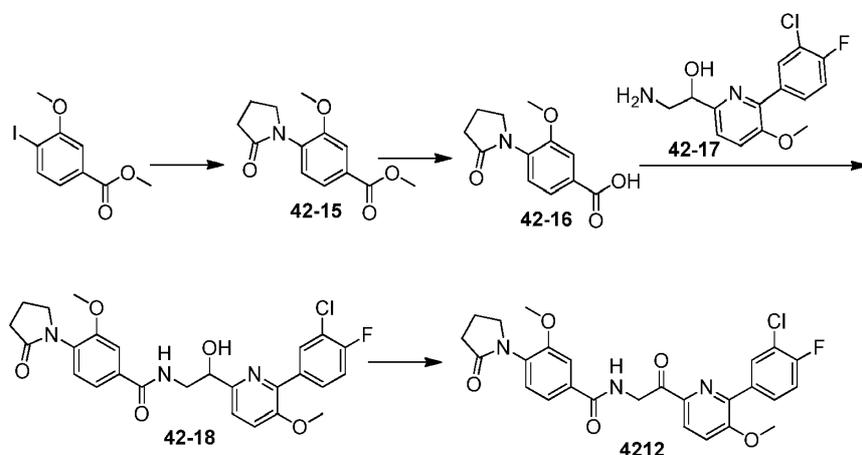
20 El compuesto **4209** se preparó acoplado **42-6** con ácido 3,5-dicloro-4-metoxibenzoico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4209** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (52% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 497,09 [M+H]<sup>+</sup>.



25 El compuesto **4210** se preparó acoplado **42-6** con ácido 5-fluoropiridina-3-carboxílico seguido de oxidación DMP, y siguiendo una ruta sintética, que sigue estrictamente aquella descrita para la preparación del compuesto **4200A**. El compuesto **4210** se obtuvo en la forma de un sólido blanco (31% en dos etapas). UPLC/MS(ES<sup>+</sup>), m/z: 418,16 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37-2**

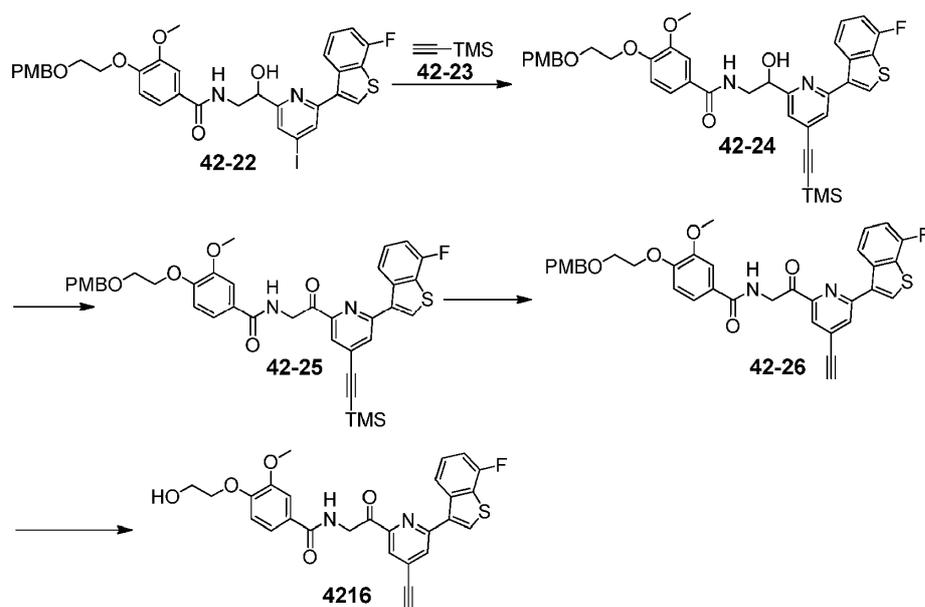
Preparación del compuesto 4212



- 5 A una disolución de 3-metoxi-4-yodobenzoato de metilo (250 mg, 0,85 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadieron pirrolidinona (150 mg, 1,7 mmol), fosfato de potasio (0,55 g, 2,2 mmol), xantphos (25 mg, 0,43 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla se diluyó luego con EA. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA/hexano) para dar **42-15** (0,178 g, 83%). LC/MS: [M+H] 478,10.
- 10 A una disolución de **42-15** (0,178 g, 0,72 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió NaOH (2,0 M, 2,0 ml) a 25°C. La disolución se agitó durante 15 h, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para dar **42-16** (0,152 g, 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (dd, J=1,77, 8,22 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,77 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (t, J=7,04 Hz, 2H), 2,55 (t, J=8,02 Hz, 2H), 2,0-2,3 (m, 2H).
- 15 A una disolución de **42-16** (0,152 g, 0,65 mmol), **42-17** (0,19 g, 0,65 mmol), HATU (0,37 g, 0,97 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,23 ml, 1,3 mmol). La disolución se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA/hexano) para dar **42-18** (0,172 g, 51%). LC/MS: [M+H] 478,10.
- 20 Se añadió peryodinano Dess-Martin (220 mg, 0,50 mmol) a una disolución de **42-18** (172 mg, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA/hexano) para dar el compuesto **4212** (77 mg, 45%) en la forma de un sólido blanco. LC/MS: [M+H] 512,10.

**Ejemplo 37-3**

Preparación del compuesto 4216



5 A una mezcla de **42-22** (200 mg, 0,275 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron **42-23** (41,2 mg, 0,42 mmol), Et<sub>3</sub>N (110,46 mg, 1,09 mmol), CuI (1,04 mg, 0,0055 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6,34 mg, 0,0055 mol). La mezcla se burbujó con gas nitrógeno y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **42-24** (130 mg, 66,9%). +ESI-MS:m/z: 699,2 [M +H]<sup>+</sup>.

10 A una disolución de **42-24** (110 mg, 0,158 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DMP (135 mg, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La disolución se lavó luego con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío para dar el residuo deseado, que se purificó por cromatografía en columna para dar el **42-25** deseado en la forma de un sólido blanco (100 mg, 90,8%). +ESI-MS:m/z: 670,2 [M +H]<sup>+</sup>.

15 A una disolución de **42-25** (140 mg, 0,20 mmol) en MeOH/THF (1:1, 4 ml) se le añadió KF (13,99 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar **42-26** en la forma de un sólido blanco (120 mg, 96,0%). +ESI-MS:m/z : 625,1 [M +H]<sup>+</sup>.

A una disolución de **42-26** (110 mg, 0,18 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml), y se agitó a TA durante 10 min. La mezcla se diluyó con EA, y se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a baja presión para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto **4216** (9,3 mg, 10,2%). +ESI-MS:m/z: 504,9 [M +H]<sup>+</sup>.

20 Las síntesis anteriores son ilustrativas y se pueden usar como punto de partida para preparar una serie de compuestos adicionales. Estos compuestos se pueden preparar de diversas maneras, incluidos aquellos esquemas sintéticos que se muestran y describen en este documento. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones a las síntesis descritas e idear rutas basadas en las descripciones de la presente invención; todas esas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

## 25 Ejemplo A

### Ensayo antivírico del RSV

30 Se efectúan ensayos de reducción CPE según lo descrito por Sidwell and Huffman et al., Appl. Microbiol. (1971) 22(5):797-801 con leves modificaciones. Se siembran células HEp-2 (ATCC#, CCL-23) a una densidad de 1.500 células/30 µl/pocillo en una placa(s) de 384 pocillos (Corning#3701) un día antes del ensayo. Se añaden los compuestos a placas de células de 384 pocillos con el sistema Labcyte POD 810 Plate Assembler. Cada uno de los compuestos de ensayo se proporciona a pocillos duplicados de una placa de 384 pocillos a concentraciones finales que comienzan en 100 µM o 1 µM usando diluciones graduales 1/3 por 9 puntos. Se descongela rápidamente un stock de la cepa larga del virus sincicial respiratorio (RSV) (ATCC#VR-26) en un baño de agua a 37°C. Se dispone en hielo hasta que está listo para usar. Los virus se diluyen hasta la concentración de 100 TCID<sub>50</sub>/30 µl con medio y 35 30 µl RSV diluidos se añaden a pocillos relacionados de placas de 384 pocillos. Para cada placa, se apartan dieciséis pocillos como células control no infectadas ni tratadas (CC), y nueve pocillos por placa de ensayo reciben

## ES 2 779 748 T3

el virus solamente como control para replicación del virus (VC). La concentración final de DMSO de todos los pocillos es 1%. Se disponen las placas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> por 5 días.

5 Después de 5 días de incubación, se observa el CPE de las células en todos los pocillos. Las células control deben ser naturales y no tener fusión celular; las células en los pocillos del virus control deben exhibir signos de citopatología del virus (formación de células gigantes, syncytia). Se añaden 6 µl de reactivo de recuento celular, kit-8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., CK04-20) a cada pocillo, lo que permite ensayos colorimétricos para determinar el número de células viables a través de la detección de actividad de deshidrogenasa. Después de 3-4 horas de incubación, se mide la absorbancia de cada pocillo con una lectora de placas espectrofotométrica a una longitud de onda de 450 nm, usando un filtro de 630 nm como fondo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 10 La concentración eficaz del 50% (CE<sub>50</sub>) se calcula usando análisis de regresión, en base a O.D. promedio en cada concentración del compuesto.

Los compuestos de Fórmula (Ic) son activos en el ensayo contra el virus RSV como lo demuestran las Tablas 2 y 3. La Tabla 2 incluye compuestos con un valor CE<sub>50</sub> inferior a 1 µM. La Tabla 3 incluye compuestos con un valor CE<sub>50</sub> igual o superior a 1 µM e inferior a 50 µM. Otros compuestos ensayados descritos en este documento tuvieron un 15 valor CE<sub>50</sub> de 50 µM o más.

Tabla 2

| Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1200      | 1250      | 1329      | 1603      | 1812      | 2112      |
| 1209      | 1252      | 1332      | 1605      | 1816      | 2115      |
| 1211      | 1253      | 1333      | 1606      | 1819      | 2613      |
| 1213      | 1255      | 1334      | 1607      | 1821      | 2617      |
| 1214      | 1256      | 1335      | 1608      | 1824      | 2621      |
| 1216      | 1300      | 1336      | 1609      | 1825      | 2625      |
| 1217      | 1309      | 1342      | 1612      | 1830      | 2627      |
| 1220      | 1310      | 1343      | 1613      | 1831      | 2638      |
| 1221      | 1312      | 1359      | 1614      | 1832      | 2641      |
| 1227      | 1316      | 1360      | 1616      | 1835      | 2646      |
| 1232      | 1318      | 1505      | 1618      | 1837      | 2648      |
| 1235      | 1319      | 1508      | 1622      | 1839      | 3302      |
| 1236      | 1322      | 1515      | 1623      | 2103      | 3800      |
| 1237      | 1323      | 1525      | 1803      | 2104      | 3903      |
| 1241      | 1325      | 1529      | 1806      | 2106      | 4002      |
| 1244      | 1326      | 1531      | 1807      | 2108      |           |
| 1245      | 1327      | 1601      | 1808      | 2109      |           |

## ES 2 779 748 T3

| Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1247      | 1328      | 1602      | 1809      | 2111      |           |

Tabla 3

| Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 839       | 1258      | 1344      | 1513      | 1535      | 2102      |
| 840       | 1301      | 1345      | 1514      | 1536      | 2105      |
| 1202      | 1302      | 1346      | 1516      | 1537      | 2107      |
| 1204      | 1303      | 1351      | 1517      | 1538      | 2504      |
| 1215      | 1307      | 1401      | 1518      | 1539      | 2507      |
| 1218      | 1308      | 1402      | 1519      | 1540      | 2600      |
| 1223      | 1311      | 1403      | 1520      | 1541      | 2601      |
| 1226      | 1313      | 1404      | 1521      | 1604      | 2604      |
| 1230      | 1314      | 1405      | 1522      | 1610      | 2642      |
| 1238      | 1315      | 1502      | 1523      | 1611      | 2647      |
| 1239      | 1317      | 1503      | 1524      | 1615      | 2649      |
| 1242      | 1320      | 1504      | 1526      | 1619      | 2651      |
| 1243      | 1321      | 1506      | 1527      | 1620      | 3401      |
| 1246      | 1330      | 1507      | 1528      | 1621      | 3901      |
| 1248      | 1331      | 1509      | 1530      | 1836      | 4202      |
| 1249      | 1337      | 1510      | 1532      | 1900      | 4204      |
| 1251      | 1340      | 1511      | 1533      | 2100      | 4205      |
| 1257      | 1341      | 1512      | 1534      | 2101      | 4216      |

### Ejemplo B

#### 5 Determinación de citotoxicidad

Con el fin de determinar la citotoxicidad del compuesto, en paralelo, cada uno de los compuesto se aplica a pocillos duplicados en una placa de 384 pocillos a concentraciones finales en serie que comienzan en 100  $\mu$ M usando diluciones graduales 1/2 por 7 puntos sin adición de virus. Se incuban las células a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> durante 5 días. Se añaden 6  $\mu$ l de CCK-8 a cada pocillo y se incuba en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37°C durante 3-4 horas. Se leen las

## ES 2 779 748 T3

placas para obtener las densidades ópticas que se usan para calcular la concentración de citotoxicidad del 50% (CC<sub>50</sub>).

5 Los compuestos de Fórmula (Ic) no son tóxicos como se muestra en las Tablas 4 y 5. La Tabla 4 incluye compuestos con un valor CC<sub>50</sub> mayor que 100 µM. La Tabla 5 incluye compuestos con un valor CC<sub>50</sub> igual o inferior a 100 µM y superior a 10 µM. Otros compuestos ensayados descritos en este documento tuvieron un valor CC<sub>50</sub> inferior a 10 µM.

Tabla 4

| Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 839       | 1245      | 1326      | 1509      | 1601      | 1825      |
| 840       | 1249      | 1327      | 1514      | 1602      | 1830      |
| 1200      | 1250      | 1328      | 1515      | 1603      | 2101      |
| 1201      | 1251      | 1329      | 1517      | 1604      | 2108      |
| 1202      | 1252      | 1330      | 1520      | 1606      | 2111      |
| 1204      | 1253      | 1336      | 1524      | 1609      | 2112      |
| 1211      | 1257      | 1337      | 1525      | 1610      | 2601      |
| 1213      | 1258      | 1340      | 1526      | 1611      | 2604      |
| 1215      | 1300      | 1341      | 1527      | 1612      | 2613      |
| 1217      | 1302      | 1342      | 1528      | 1613      | 2621      |
| 1218      | 1308      | 1343      | 1529      | 1614      | 2625      |
| 1219      | 1309      | 1345      | 1530      | 1615      | 2627      |
| 1220      | 1310      | 1346      | 1531      | 1616      | 2641      |
| 1221      | 1311      | 1351      | 1533      | 1618      | 2642      |
| 1222      | 1312      | 1360      | 1534      | 1619      | 2647      |
| 1224      | 1316      | 1402      | 1535      | 1621      | 2648      |
| 1225      | 1317      | 1403      | 1536      | 1622      | 3401      |
| 1235      | 1318      | 1404      | 1537      | 1623      | 3903      |
| 1236      | 1319      | 1502      | 1538      | 1806      | 4202      |
| 1238      | 1320      | 1504      | 1539      | 1807      | 4204      |
| 1239      | 1322      | 1505      | 1540      | 1816      | 4205      |
| 1243      | 1325      | 1508      | 1541      | 1824      |           |

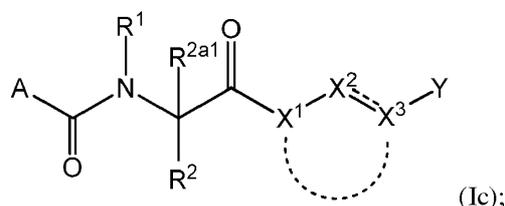
ES 2 779 748 T3

Tabla 5

| Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto | Compuesto |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1205      | 1244      | 1331      | 1516      | 1819      | 2106      |
| 1209      | 1246      | 1332      | 1518      | 1821      | 2107      |
| 1214      | 1247      | 1333      | 1519      | 1831      | 2109      |
| 1216      | 1248      | 1334      | 1521      | 1832      | 2115      |
| 1223      | 1255      | 1335      | 1522      | 1835      | 2600      |
| 1226      | 1256      | 1344      | 1532      | 1836      | 2638      |
| 1227      | 1301      | 1401      | 1605      | 1837      | 2646      |
| 1230      | 1303      | 1405      | 1607      | 1839      | 2649      |
| 1231      | 1304      | 1503      | 1608      | 1900      | 2651      |
| 1232      | 1313      | 1506      | 1620      | 2100      | 3302      |
| 1233      | 1314      | 1507      | 1803      | 2102      | 3501      |
| 1234      | 1315      | 1510      | 1808      | 2103      | 3800      |
| 1237      | 1321      | 1511      | 1809      | 2104      | 3901      |
| 1242      | 1323      | 1513      | 1812      | 2105      | 4002      |

## REIVINDICACIONES

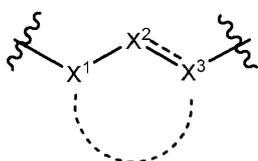
1. Un compuesto de Fórmula (Ic), o su sal farmacéuticamente aceptable, que tiene la estructura:



en donde:

5 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno en forma independiente C (carbono), N (nitrógeno) u O (oxígeno);

la línea de puntos entre X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> de



10 indica un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, al unir X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> entre sí; siempre que las valencias de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> se satisfagan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> no estén cargados;

A se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-2</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 Y se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

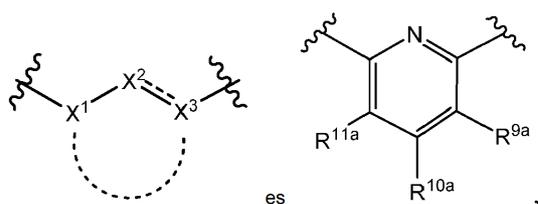
R<sup>1</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido; y

20 R<sup>2</sup> y R<sup>2a1</sup> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido; y R<sup>2a1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxí, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido;

30 cuando dichos A y/o Y pueden estar cada uno independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquínilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclilo(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, hidroxí, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfínilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino a monosustituido y un grupo amino disustituido, cada uno de los cuales puede estar además sustituido; y/o

35 cuando



R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> se pueden seleccionar cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo, cicloalquenoilo, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicliil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, hidroxilo, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido, cada uno de los cuales puede estar sustituido; y/o

en donde, si un grupo está sustituido, el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicliil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido, cada uno de los cuales puede estar además sustituido,

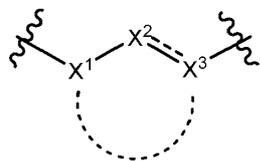
en donde, si un grupo está además sustituido, el grupo está sustituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados entre alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, acilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoácido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicliil(alquilo), hidroxialquilo, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

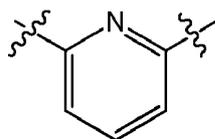
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>2a1</sup> son cada uno hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno; y R<sup>2a1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o insustituido, un aril C<sub>6-10</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo, un aminoalquilo, un hidroxialquilo e hidroxilo; o en donde R<sup>2a1</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se unen junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

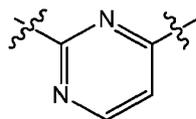
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde



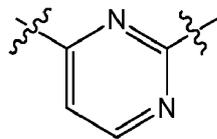
se selecciona del grupo que consiste en:



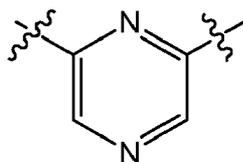
opcionalmente sustituido,



opcionalmente sustituido,



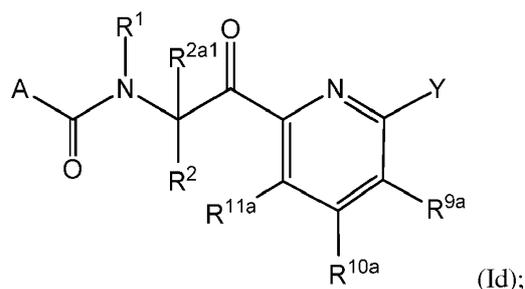
opcionalmente sustituido, y



opcionalmente sustituido.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde X<sup>1</sup> es C, X<sup>2</sup> es N y X<sup>3</sup> es C; o en donde X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es N y X<sup>3</sup> es C.

5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde un compuesto de Fórmula (Ic) es un compuesto de Fórmula (Id):



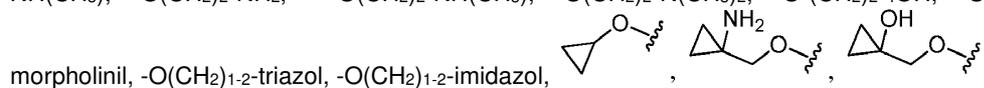
10 en donde: R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>11a</sup> se selecciona cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, amino, amino monosustituido, amino di-sustituido, halo(alquilo C<sub>1-8</sub>) y un C-carboxi opcionalmente sustituido; o en donde R<sup>9a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, amino monosustituido y amino disustituido; o en donde R<sup>10a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, halo(alquilo C<sub>1-8</sub>) y un C-carboxi opcionalmente sustituido; o en donde R<sup>11a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y un alcoxi C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido.

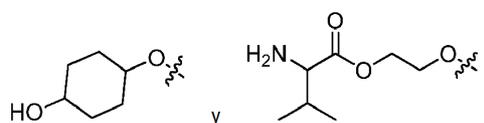
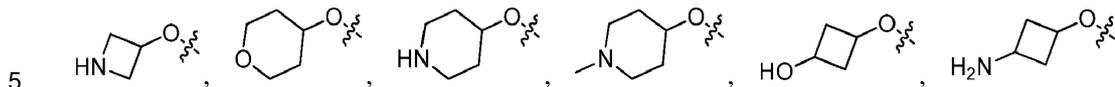
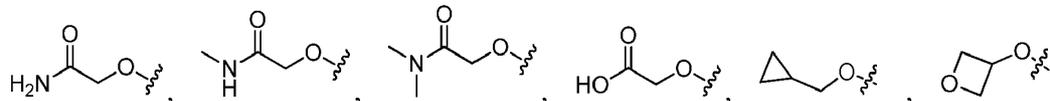
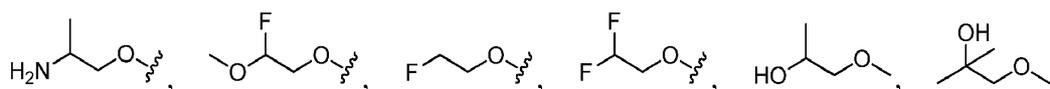
25 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde cuando A está sustituido, A está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido, cicloalquilo, hidroxilo, un alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, halógeno, haloalquilo, un haloalcoxi, nitro, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfenilo, alquioxialquilo, fenilo, heteroarilo monocíclico, heterociclilo monocíclico y aminoalquilo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde A es arilo opcionalmente sustituido o un aril(alquilo C<sub>1-2</sub>) opcionalmente sustituido.

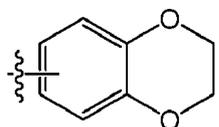
10. El compuesto según la reivindicación 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde A es un fenilo opcionalmente sustituido.

30 11. El compuesto según la reivindicación 10, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde A es un fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, fenoxi, bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, N,N-dimetil-amino, N,N-di-etil-amino, N-metil-N-etil-amino, N-metil-amino, N-etil-amino, amino, alquiltio, fenilo, imidazol, morfolinilo, pirazol, pirrolidinilo, piridinilo, piperidinilo, pirrolidinona, pirimidina, pirazina, 1,2,4-oxadiazol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-

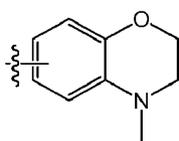




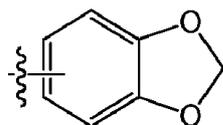
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde A es un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido; o en donde el heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en: un imidazol opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido, un furano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, una piridina opcionalmente sustituida, una pirimidina opcionalmente sustituida, una pirazina opcionalmente sustituida, un oxazol opcionalmente sustituido y un isoxazol opcionalmente sustituido; o en donde el heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en un



opcionalmente sustituido,

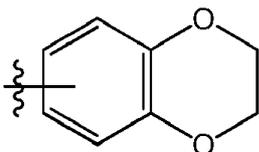


opcionalmente sustituido, y



opcionalmente sustituido.

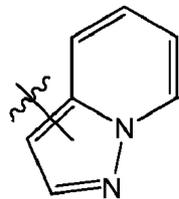
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido; o en donde el heteroarilo monocíclico se selecciona del grupo que consiste en un imidazol opcionalmente sustituido, un furano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, una pirimidina opcionalmente sustituido, una pirazina opcionalmente sustituida, una piridina opcionalmente sustituida, un pirazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido y un isoxazol opcionalmente sustituido; o en donde el heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido es un



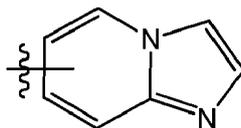
opcionalmente sustituido.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es un fenilo insustituido o un fenilo sustituido; o en donde Y es un fenilo disustituido; o preferiblemente en donde Y es un fenilo di-halo sustituido.

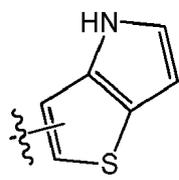
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; o en donde el heteroarilo bicíclico se selecciona del grupo que consiste en un benzotiofeno opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, una quinolina opcionalmente sustituida, una isoquinolina opcionalmente sustituida, un benzooxazol opcionalmente sustituido, un benzoisoxazol opcionalmente sustituido, un benzoisotiazol opcionalmente sustituido, un benzotiazol opcionalmente sustituido, un benzoimidazol opcionalmente sustituido, un benzotriazol opcionalmente sustituido, un 1H-indazol opcionalmente sustituido, un 2H-indazol opcionalmente sustituido, un



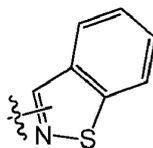
opcionalmente sustituido,



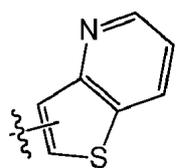
opcionalmente sustituido,



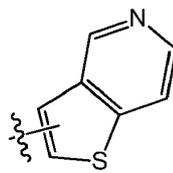
opcionalmente sustituido,



opcionalmente sustituido,

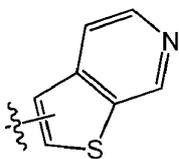


opcionalmente sustituido,

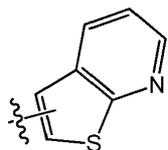


opcionalmente sustituido,

10



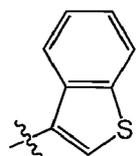
opcionalmente sustituido, y



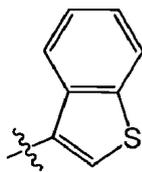
o en donde Y es un benzofurano opcionalmente sustituido o un indol opcionalmente sustituido.

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido.

- 15 17. El compuesto según la reivindicación 15, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es un benzotiofeno insustituido o un benzotiofeno sustituido; o en donde el benzotiofeno opcionalmente sustituido es un



insustituido, o un

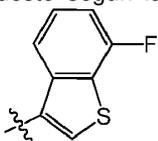


sustituido.

20

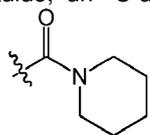
18. El compuesto según la reivindicación 17, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el benzotiofeno está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, amino y amino monosustituido; o preferiblemente en donde el halógeno es flúor.

19. El compuesto según la reivindicación 18, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el benzotiofeno



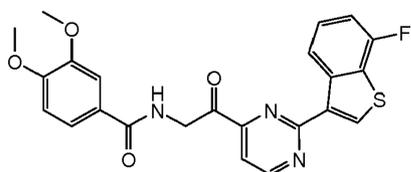
sustituido es .

5 20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y esta insustituido o sustituido con uno o más R<sup>B</sup> independientemente seleccionados del grupo que consiste en: ciano, halógeno, un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-4</sub> insustituido, un alquino C<sub>2-4</sub> insustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxialquilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi, un acilo insustituido, un -C-carboxi opcionalmente sustituido, un -C-amido opcionalmente sustituido,

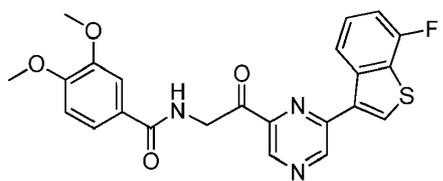


sulfonilo, carbonilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido y

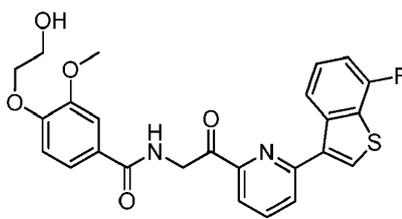
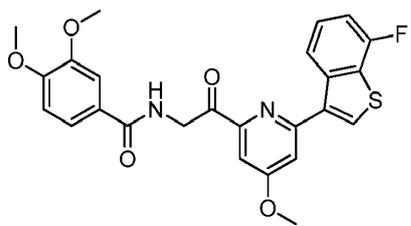
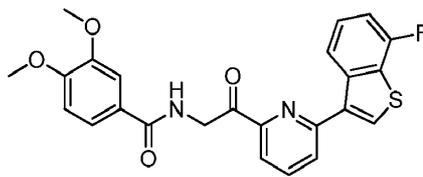
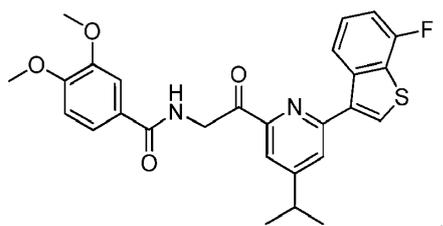
10 21. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

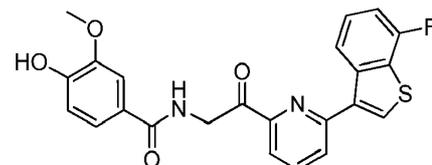
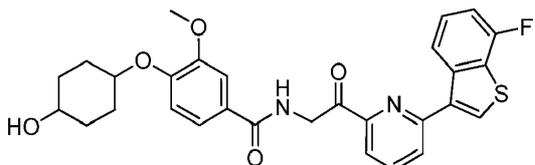
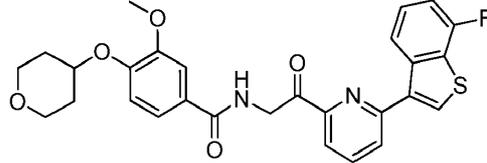
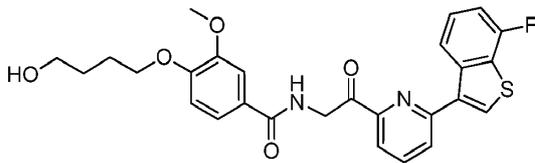
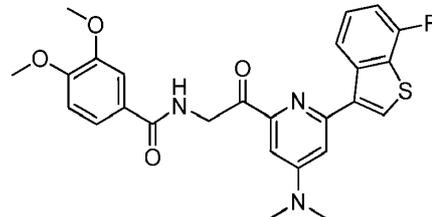
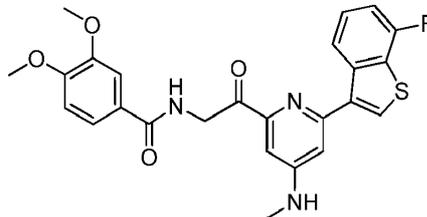
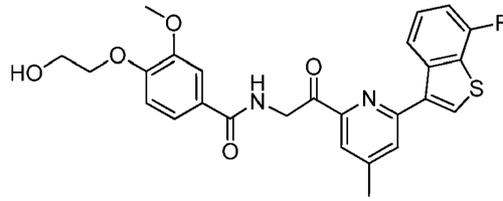
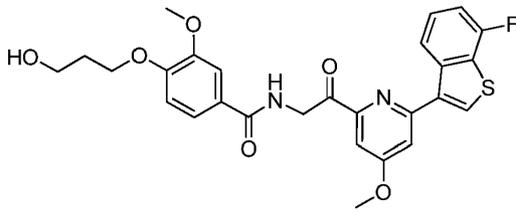
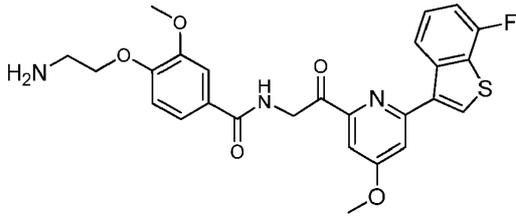
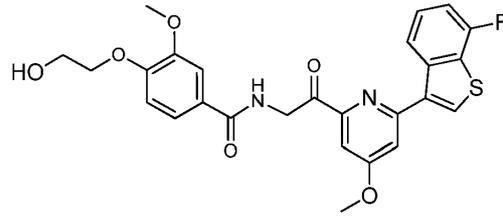
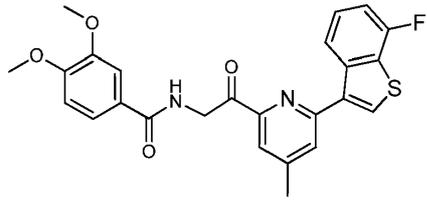


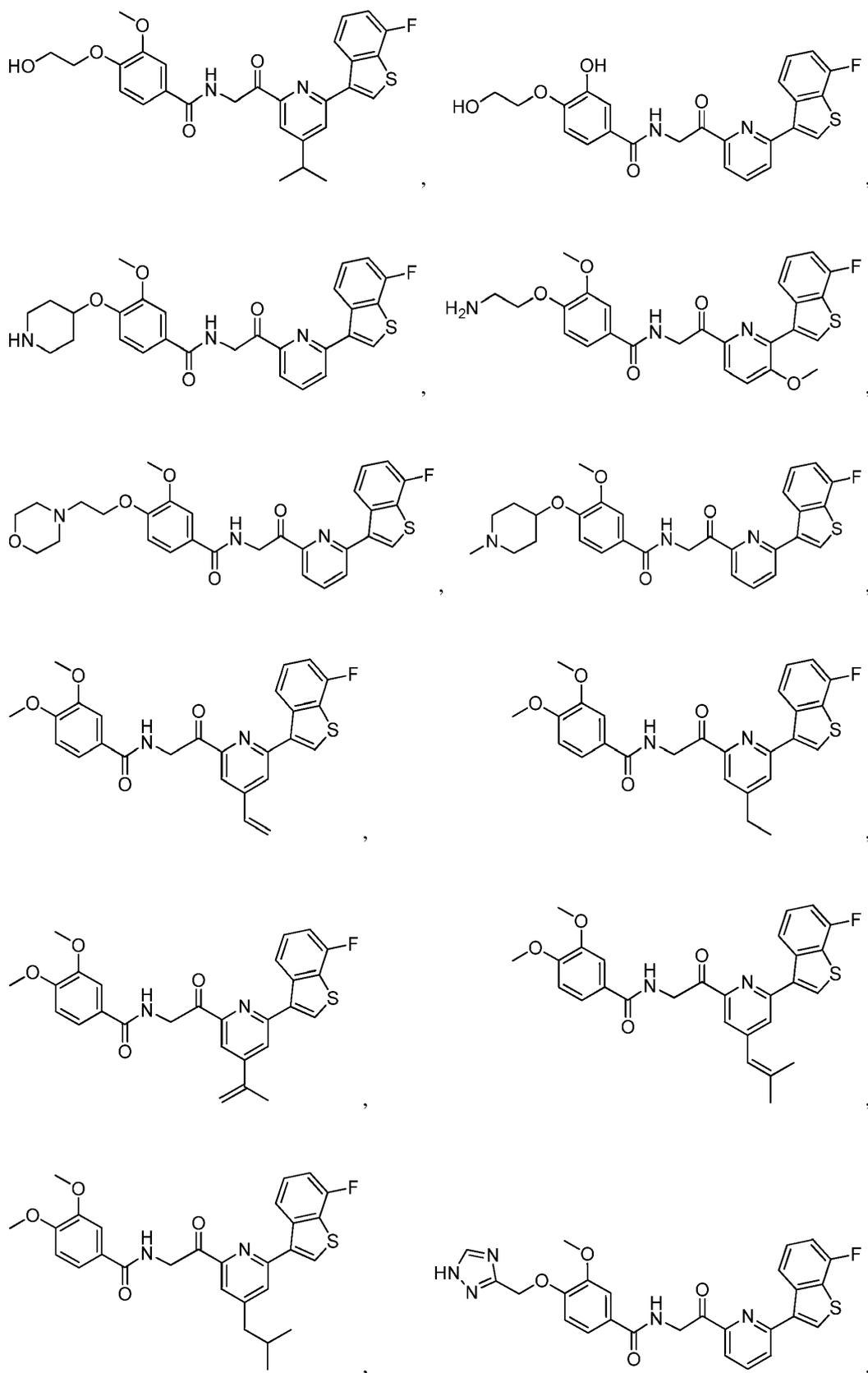
y

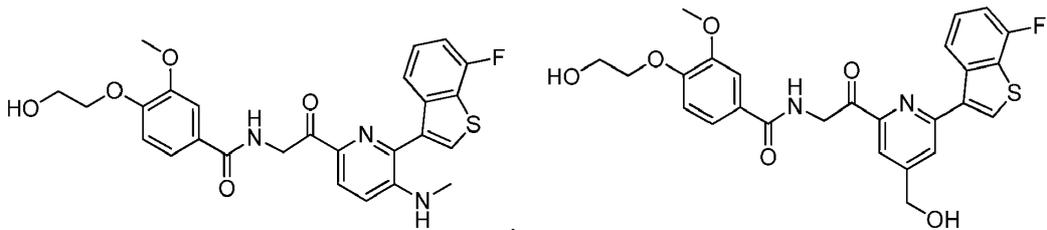
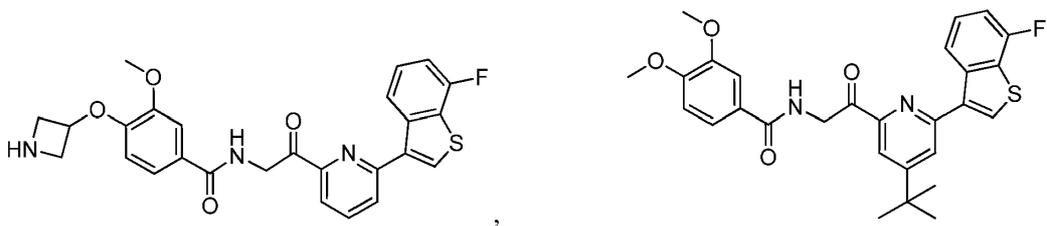
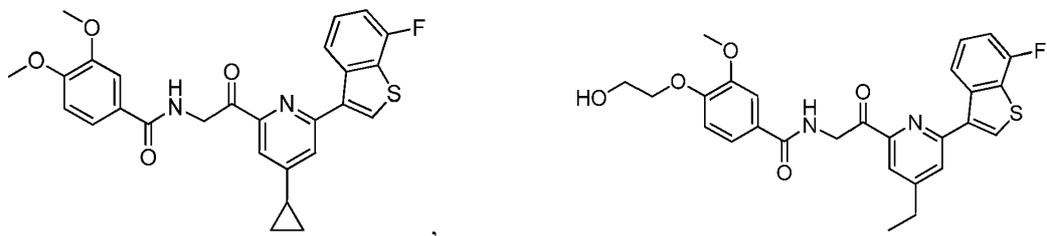
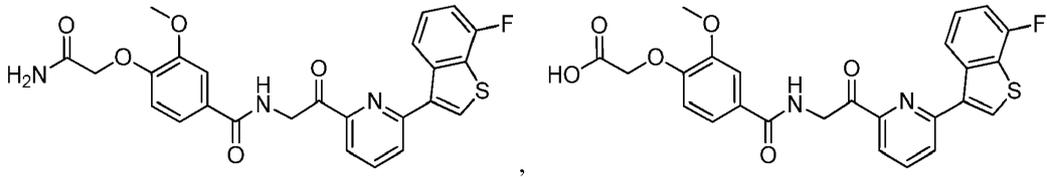
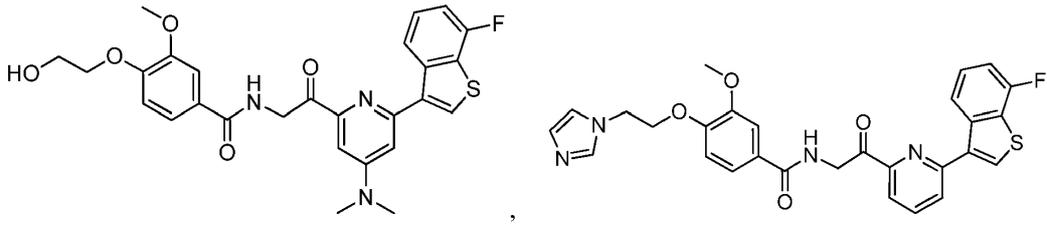
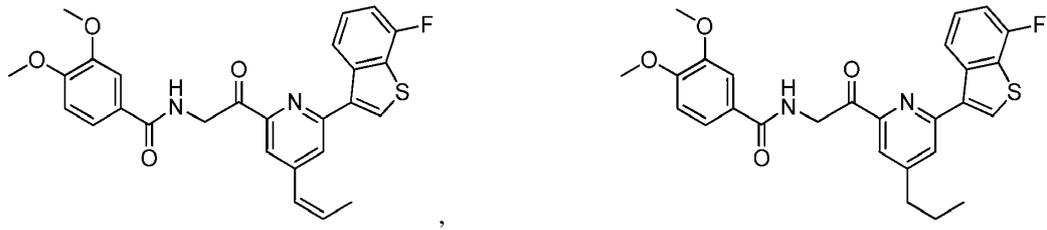


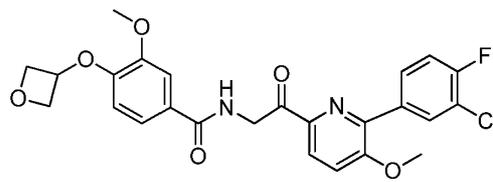
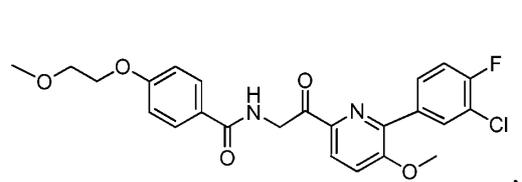
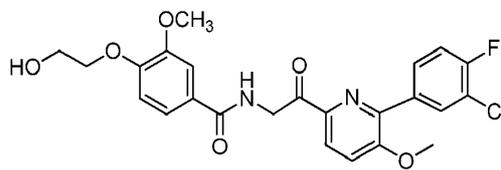
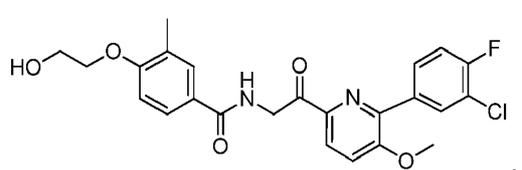
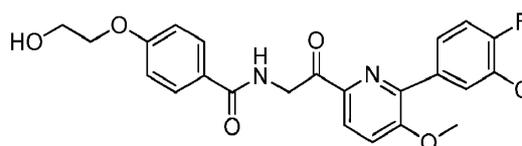
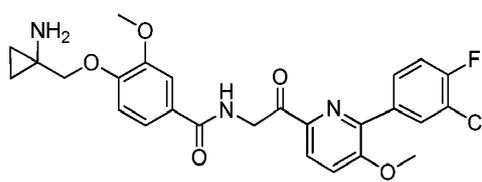
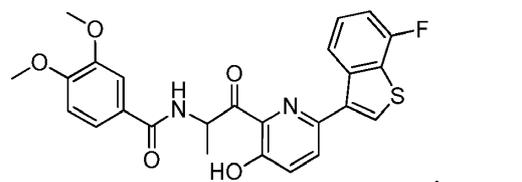
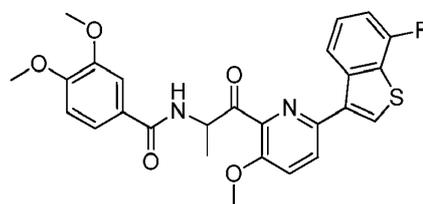
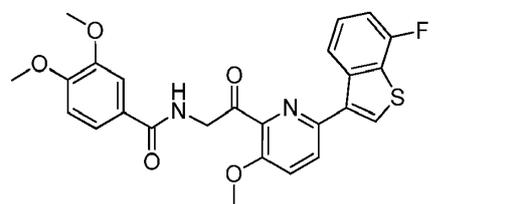
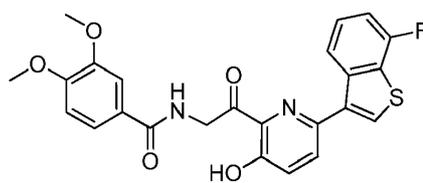
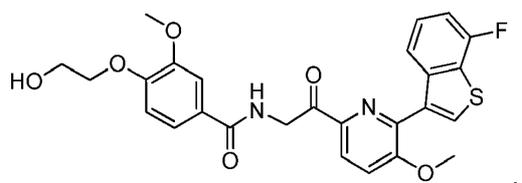
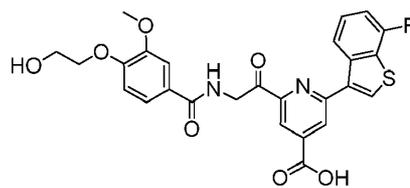
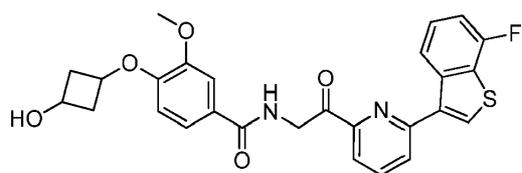
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior; o en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





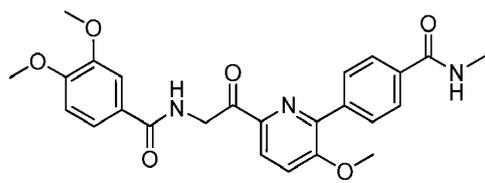
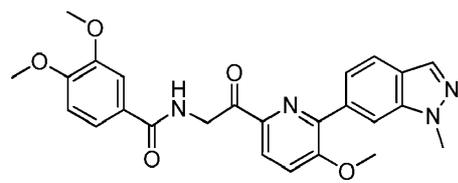
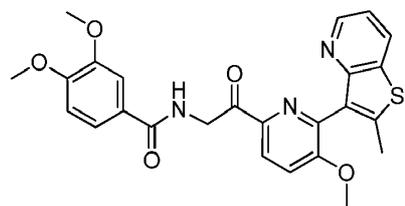
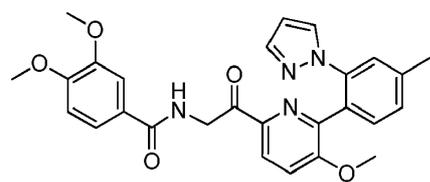
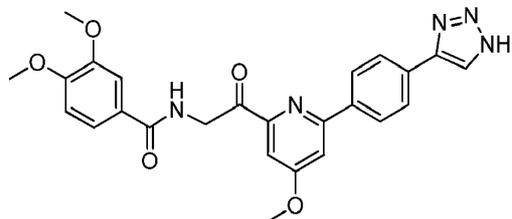
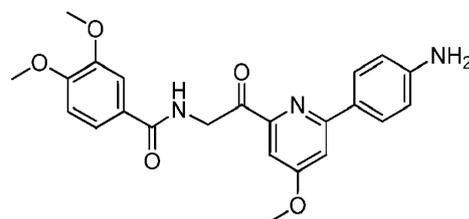
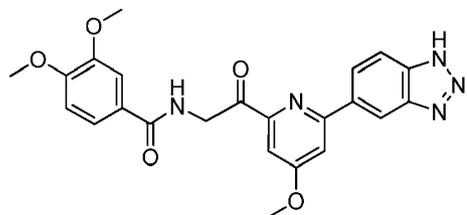
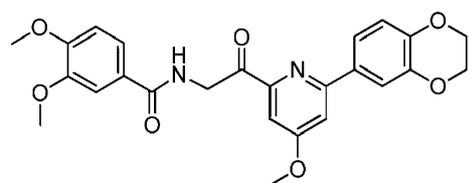
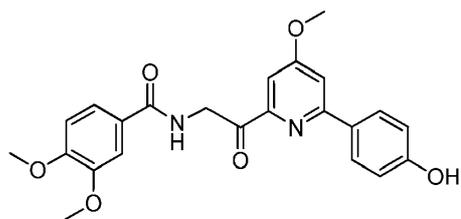
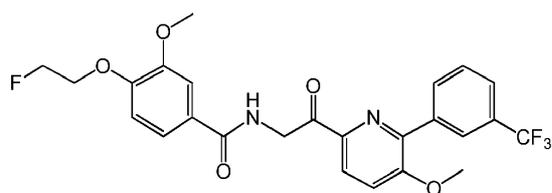
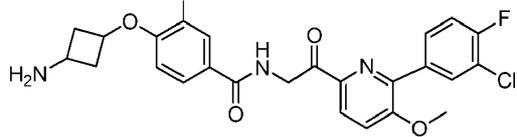
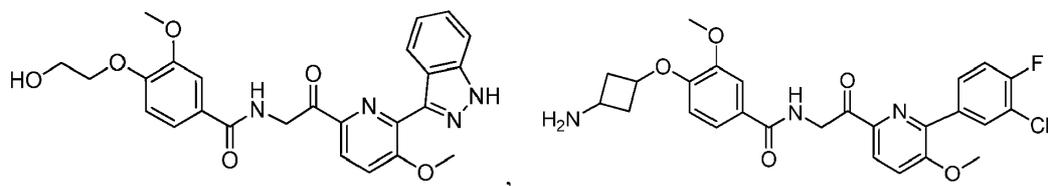


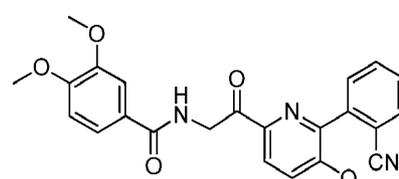
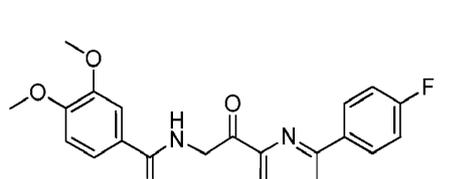
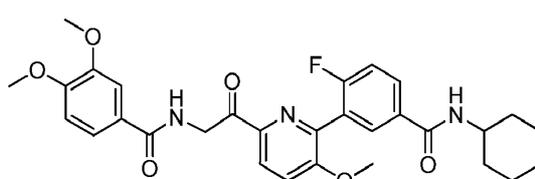
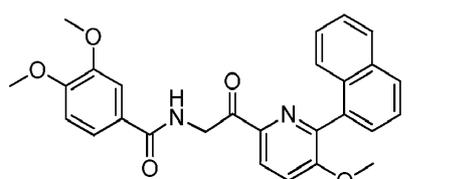
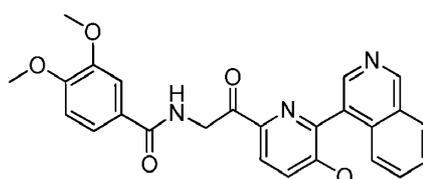
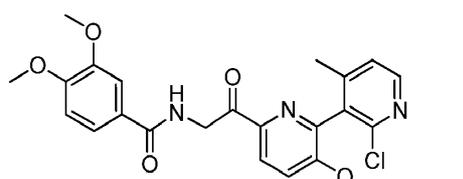
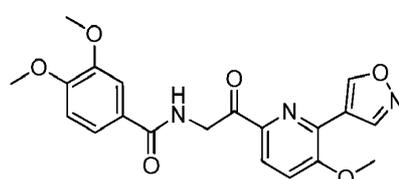
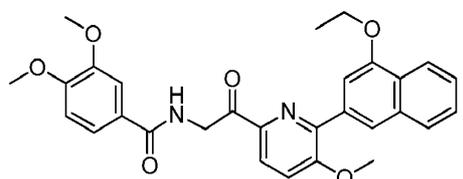
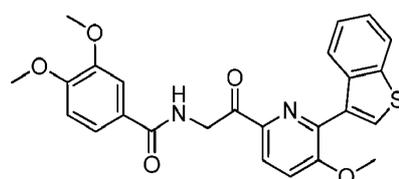
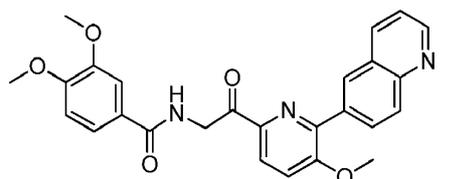
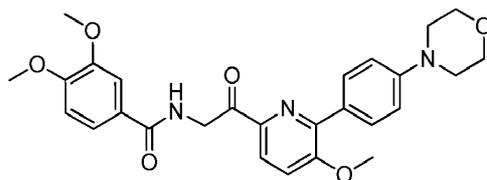
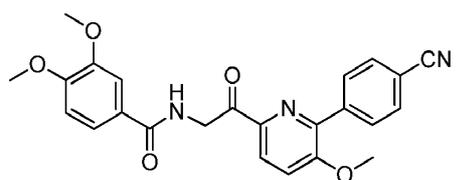


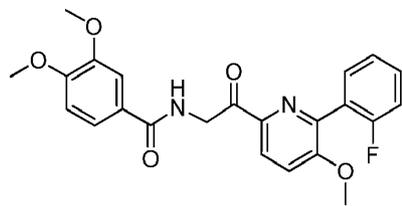
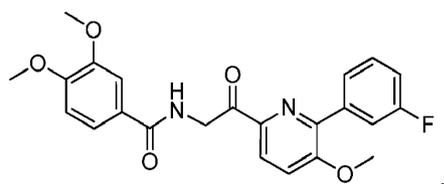
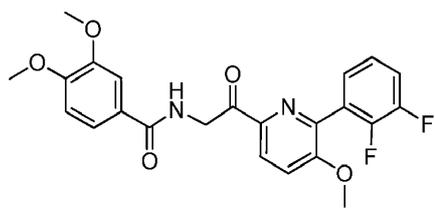
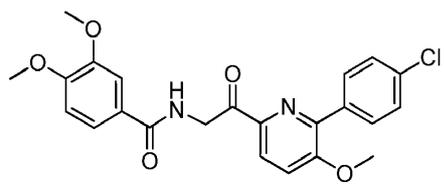
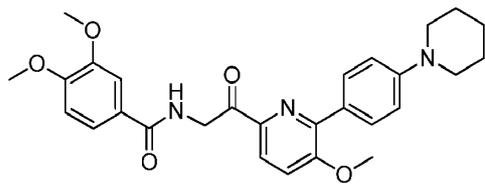
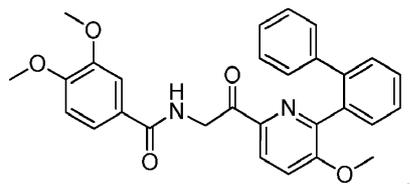
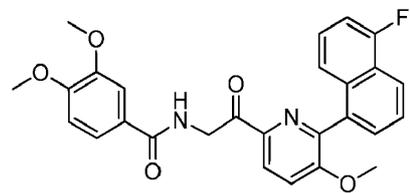
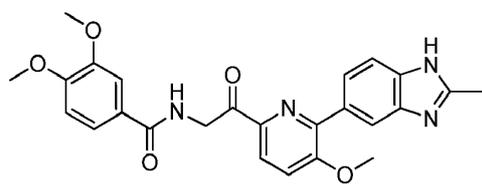
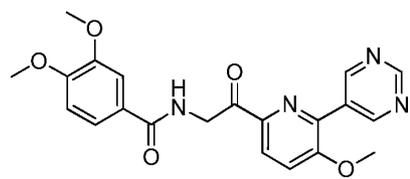
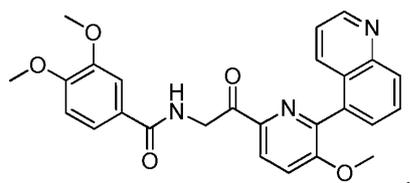
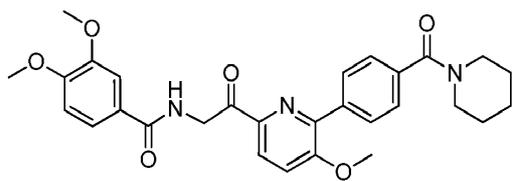
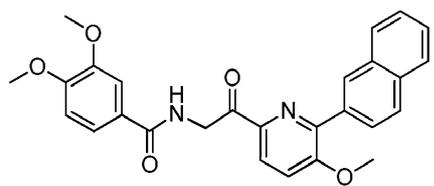


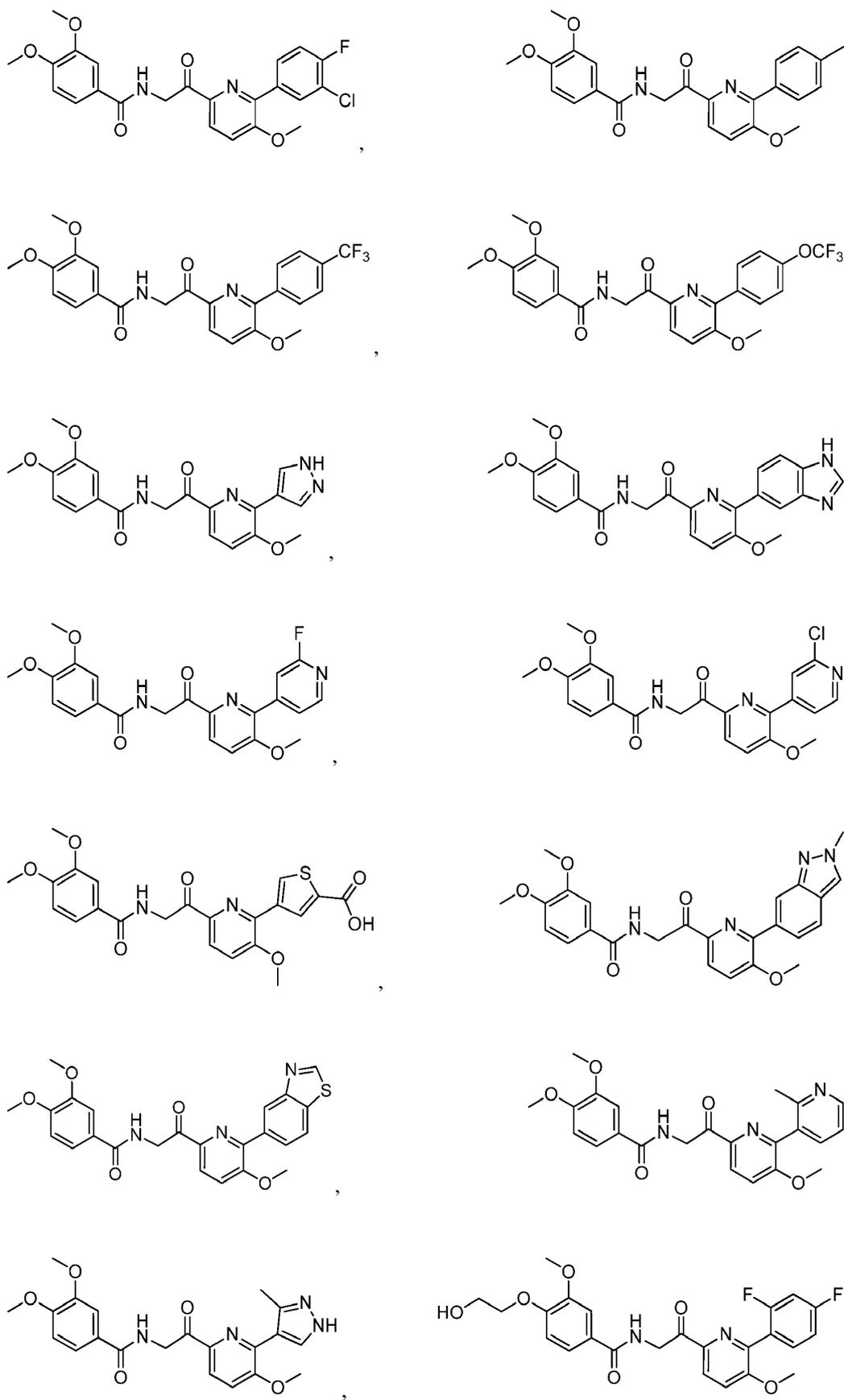


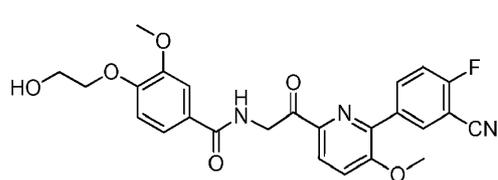
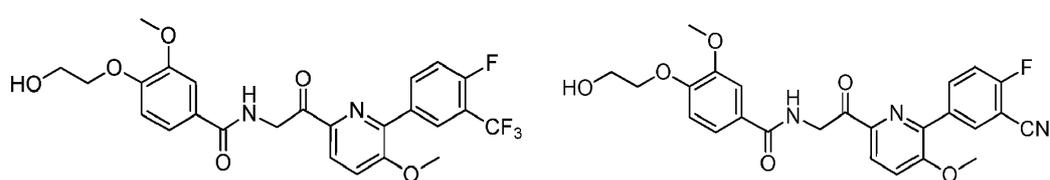
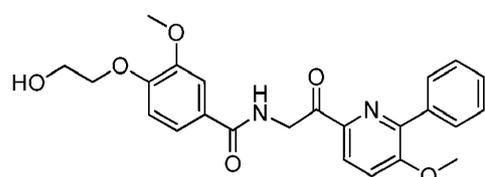
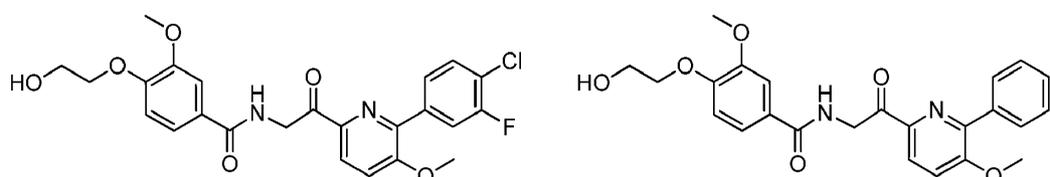
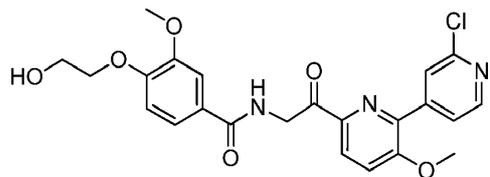
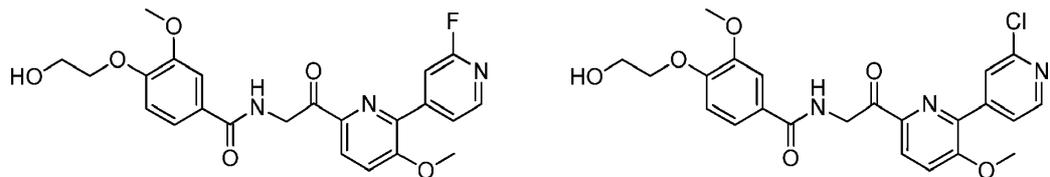
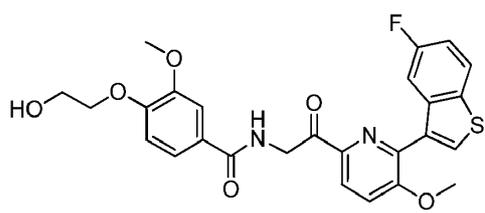
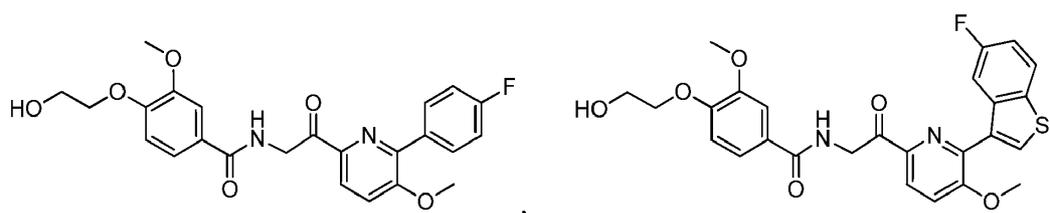
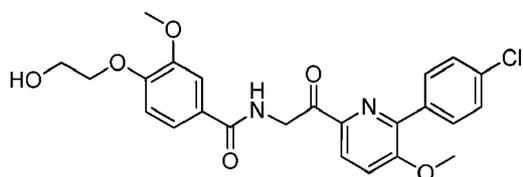
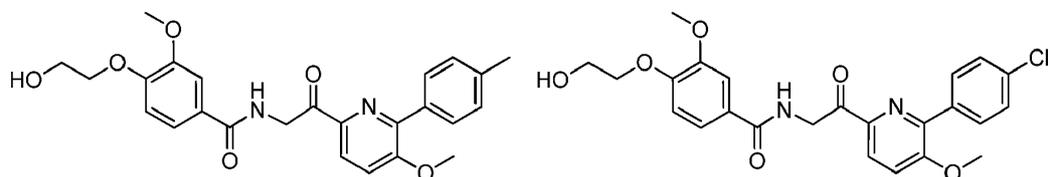
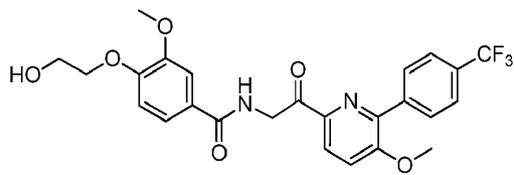
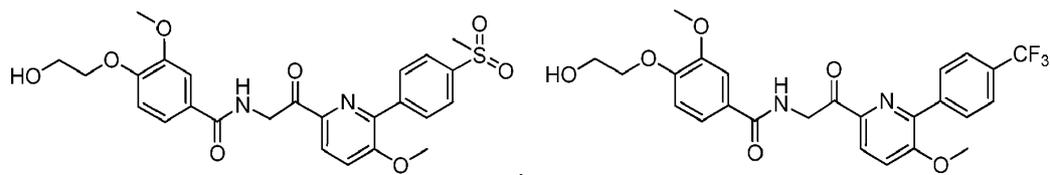
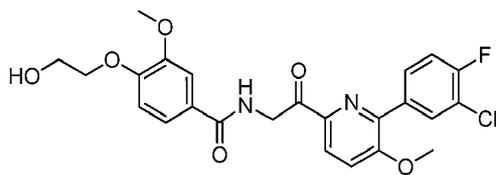
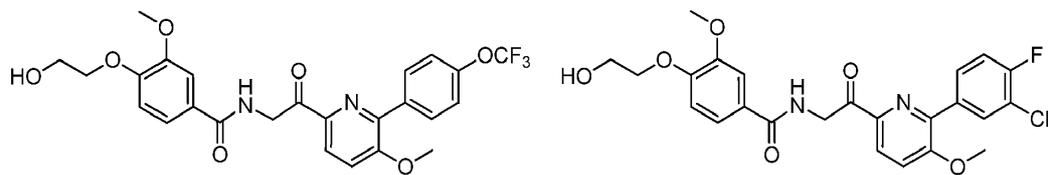


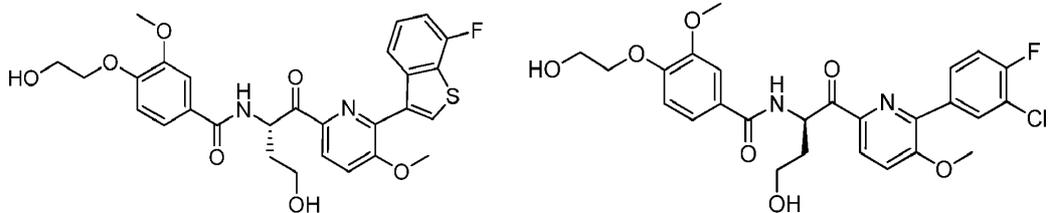
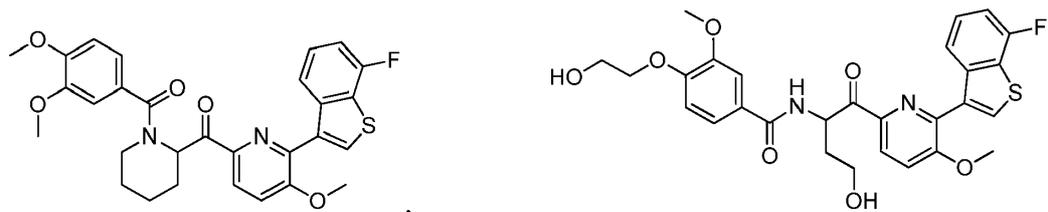
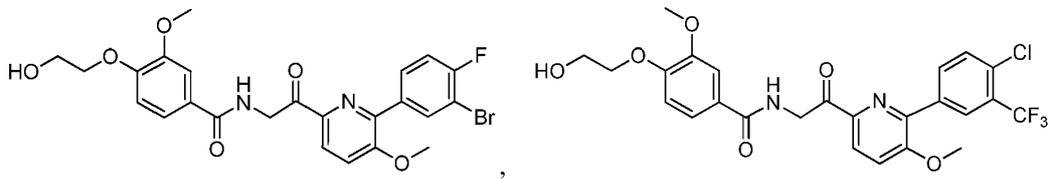
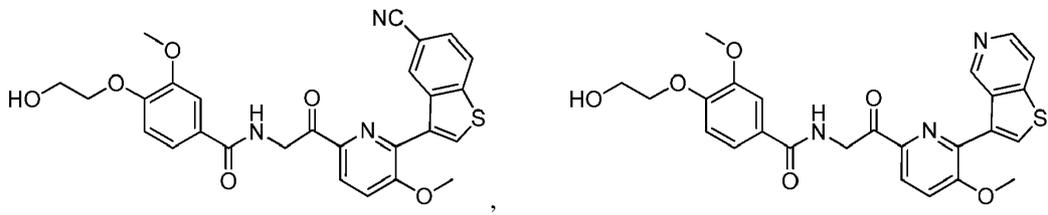
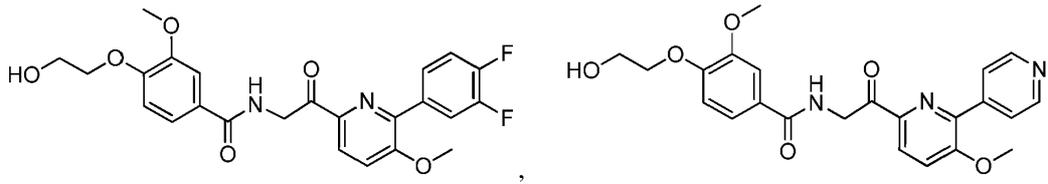
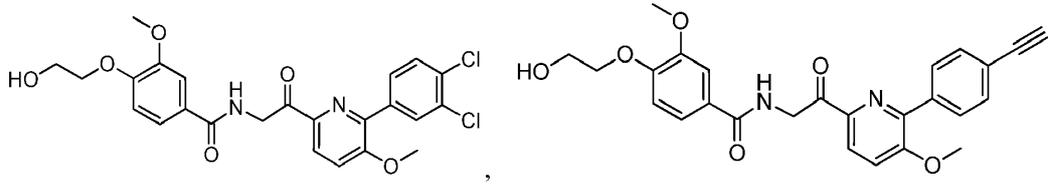


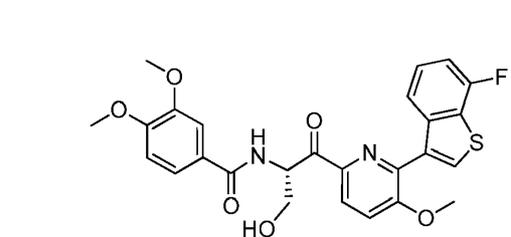
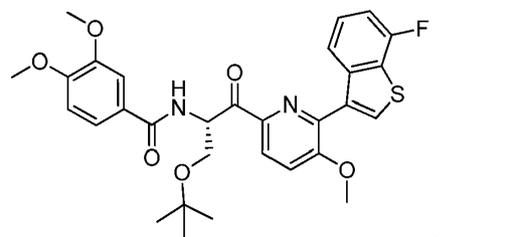
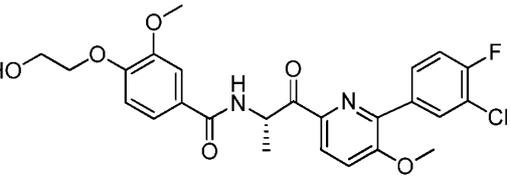
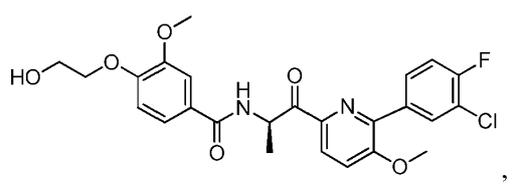
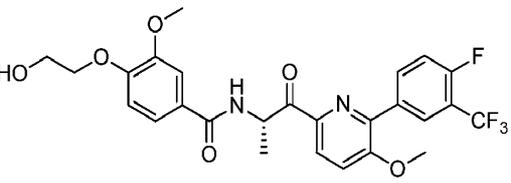
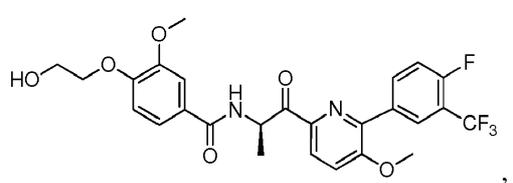
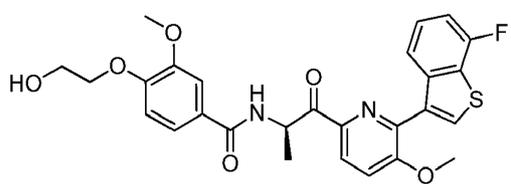
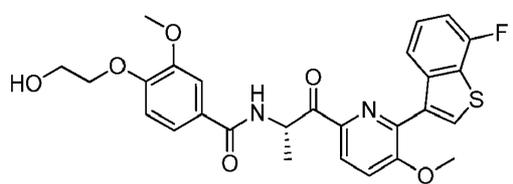
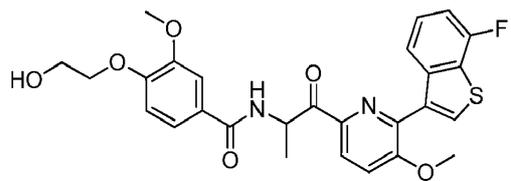
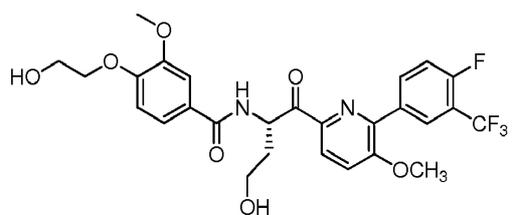
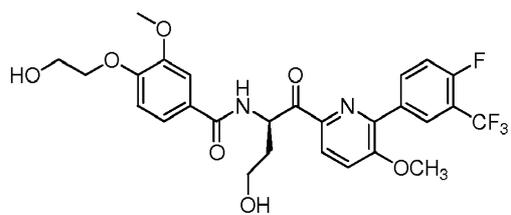
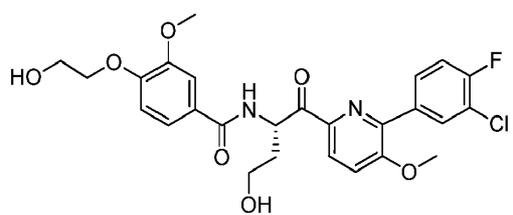


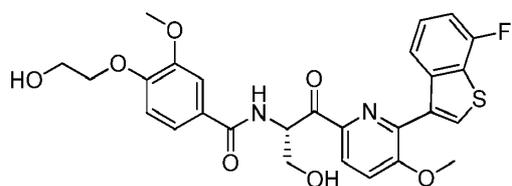
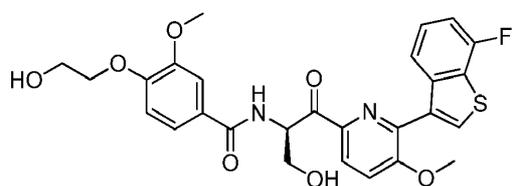
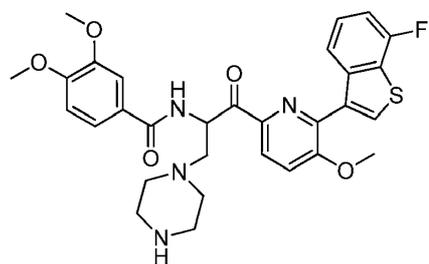
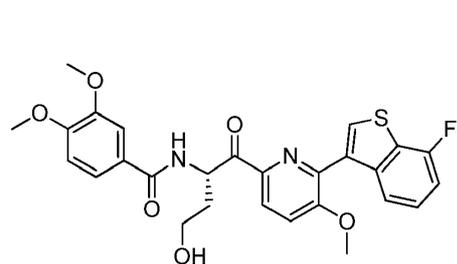
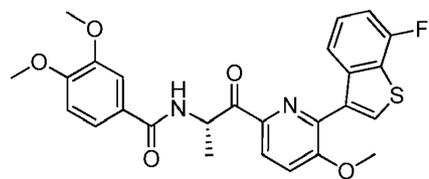
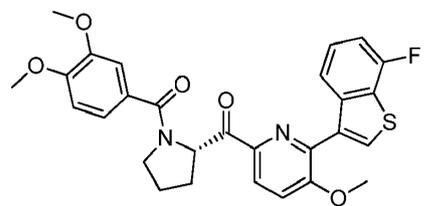
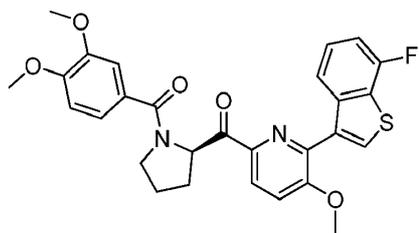
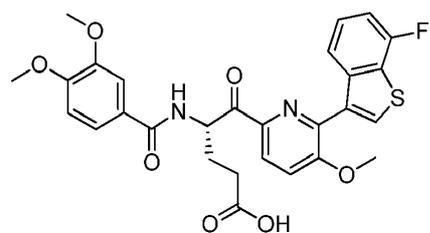
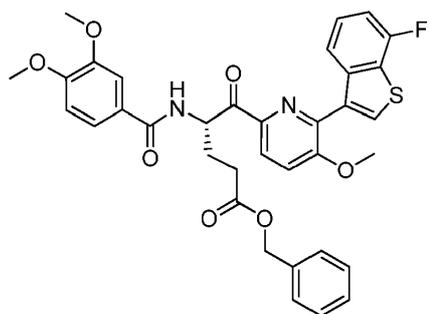
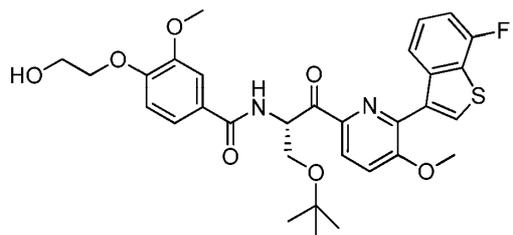
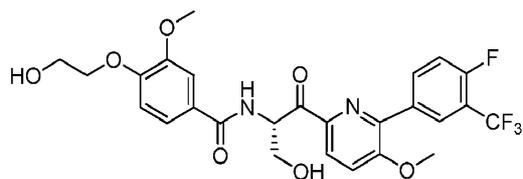
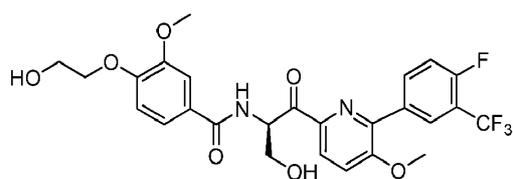


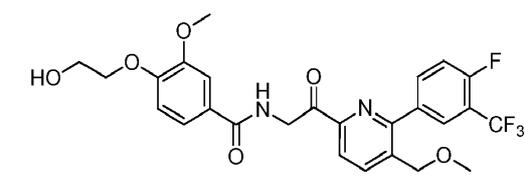
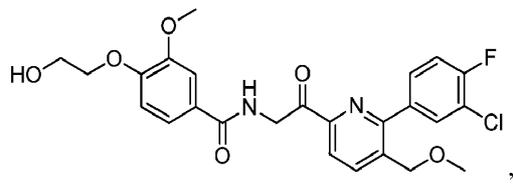
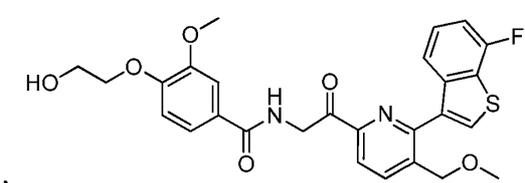
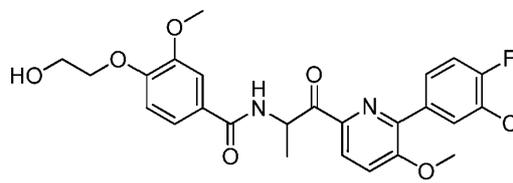
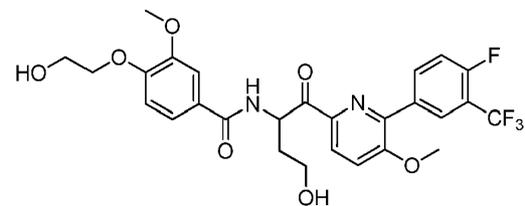
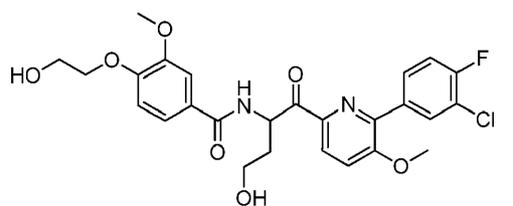
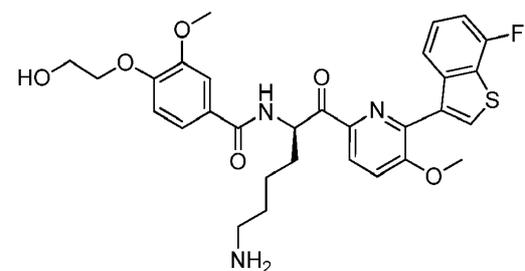
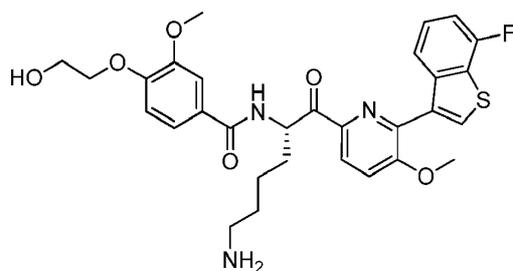
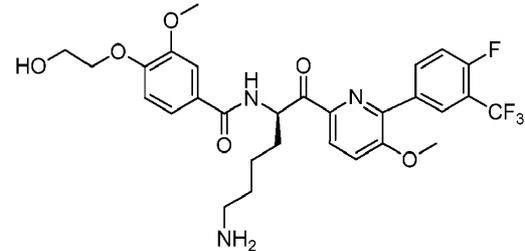
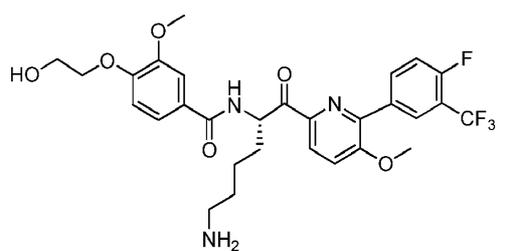
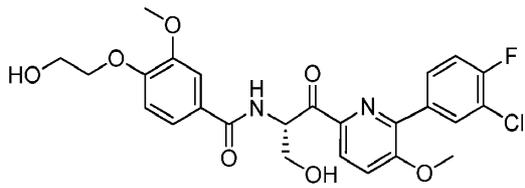
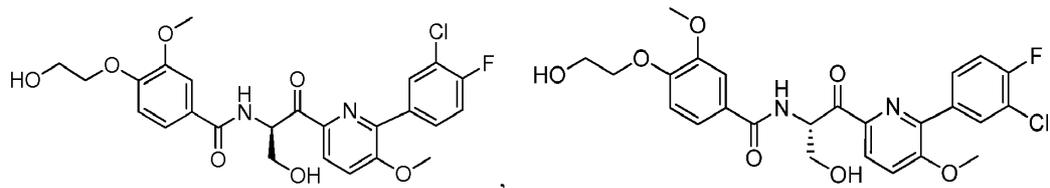


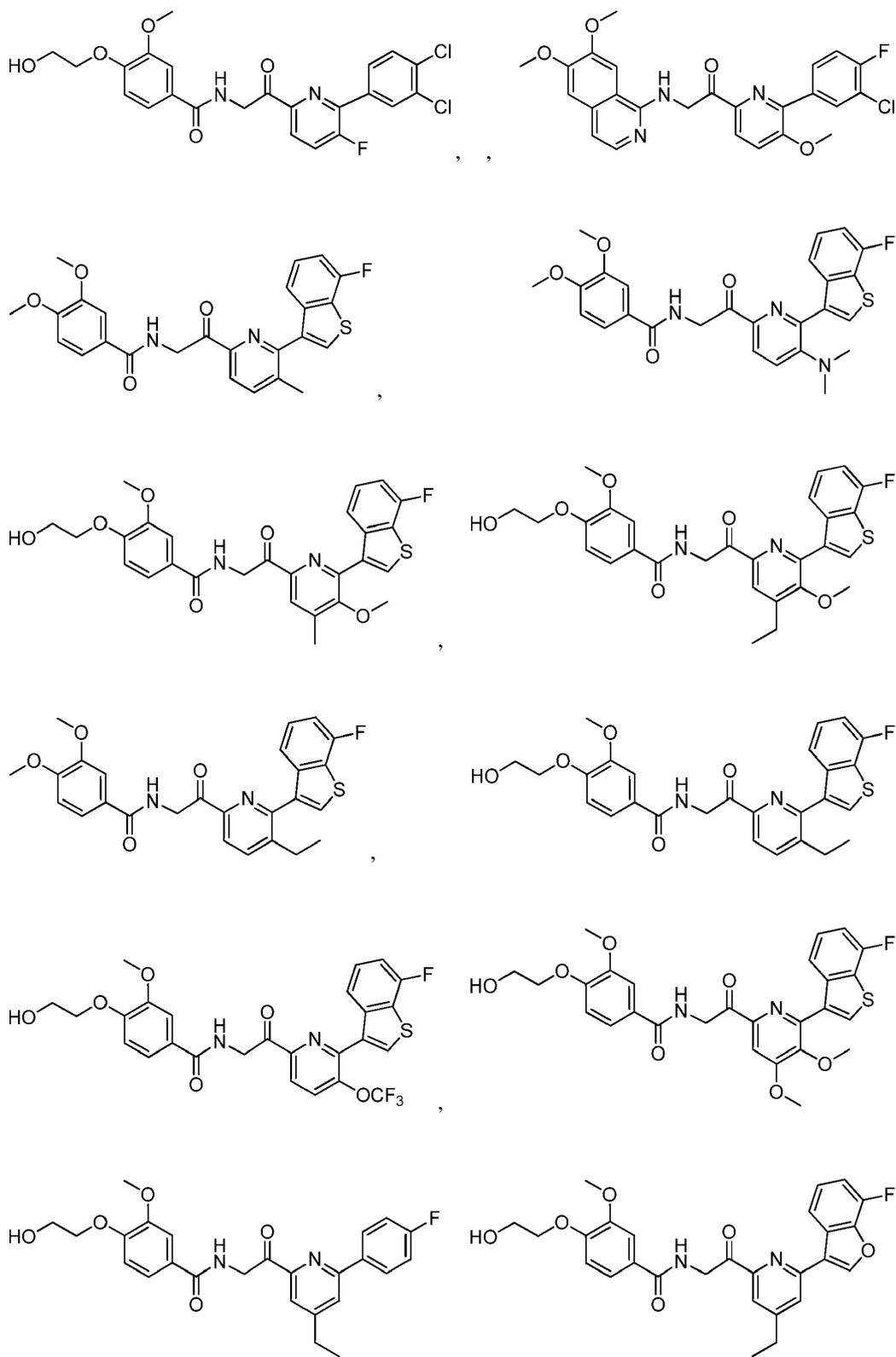


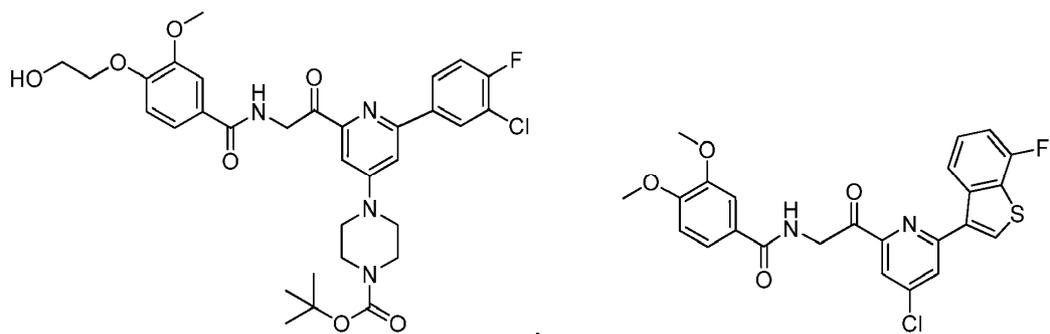
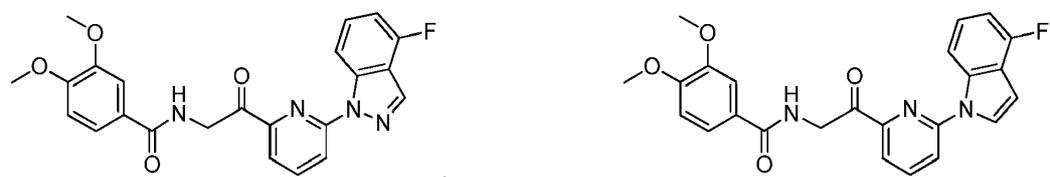
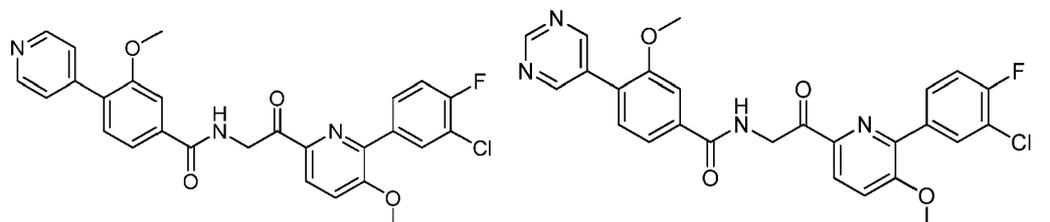
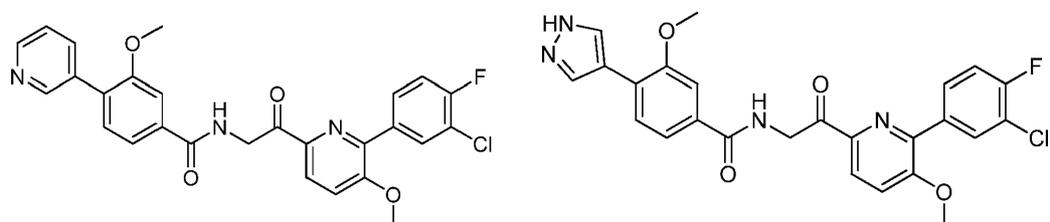
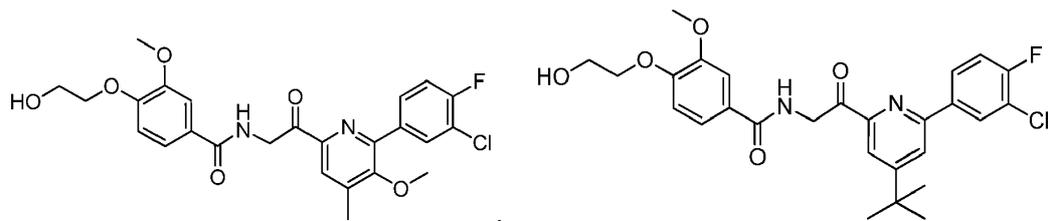
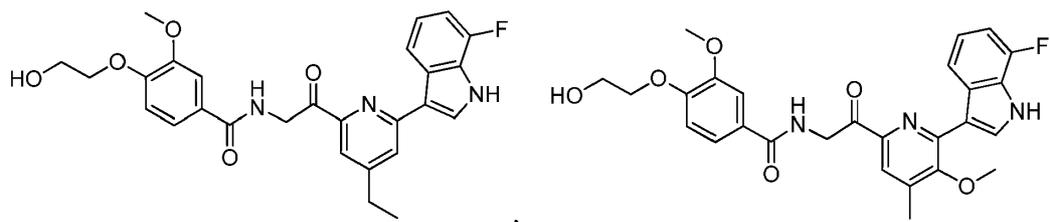


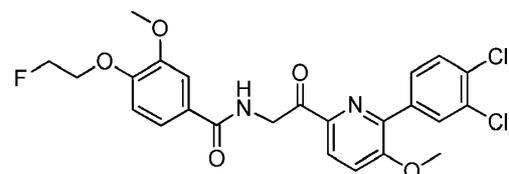
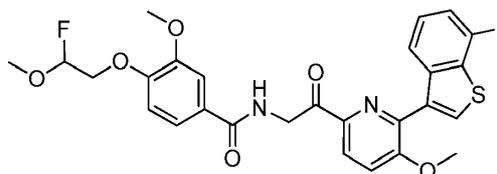
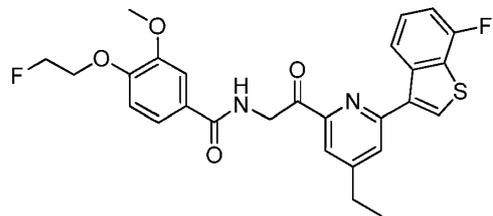
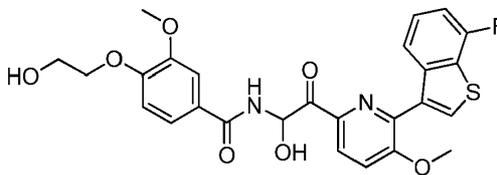
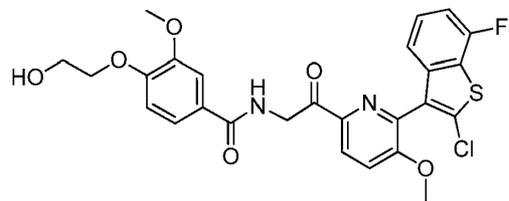
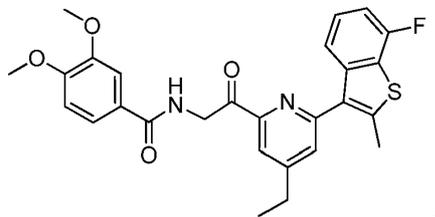
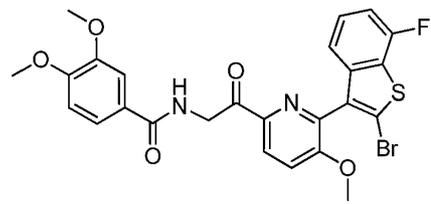
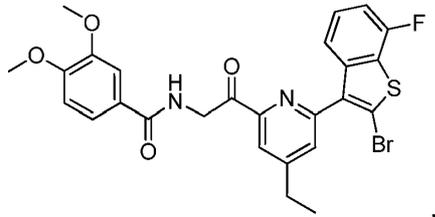
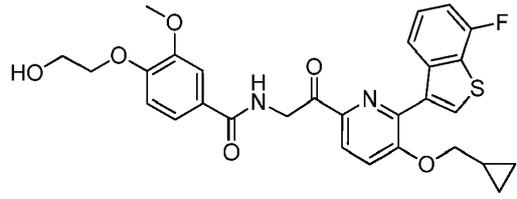
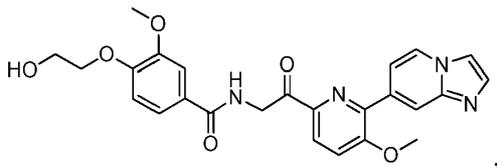
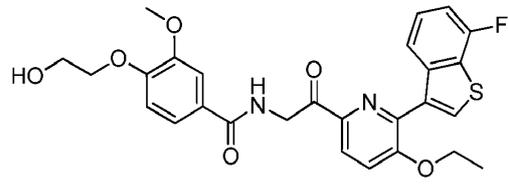
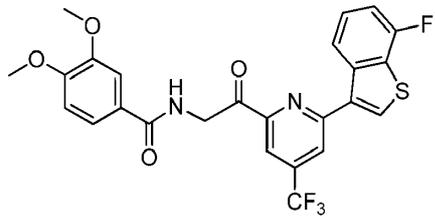


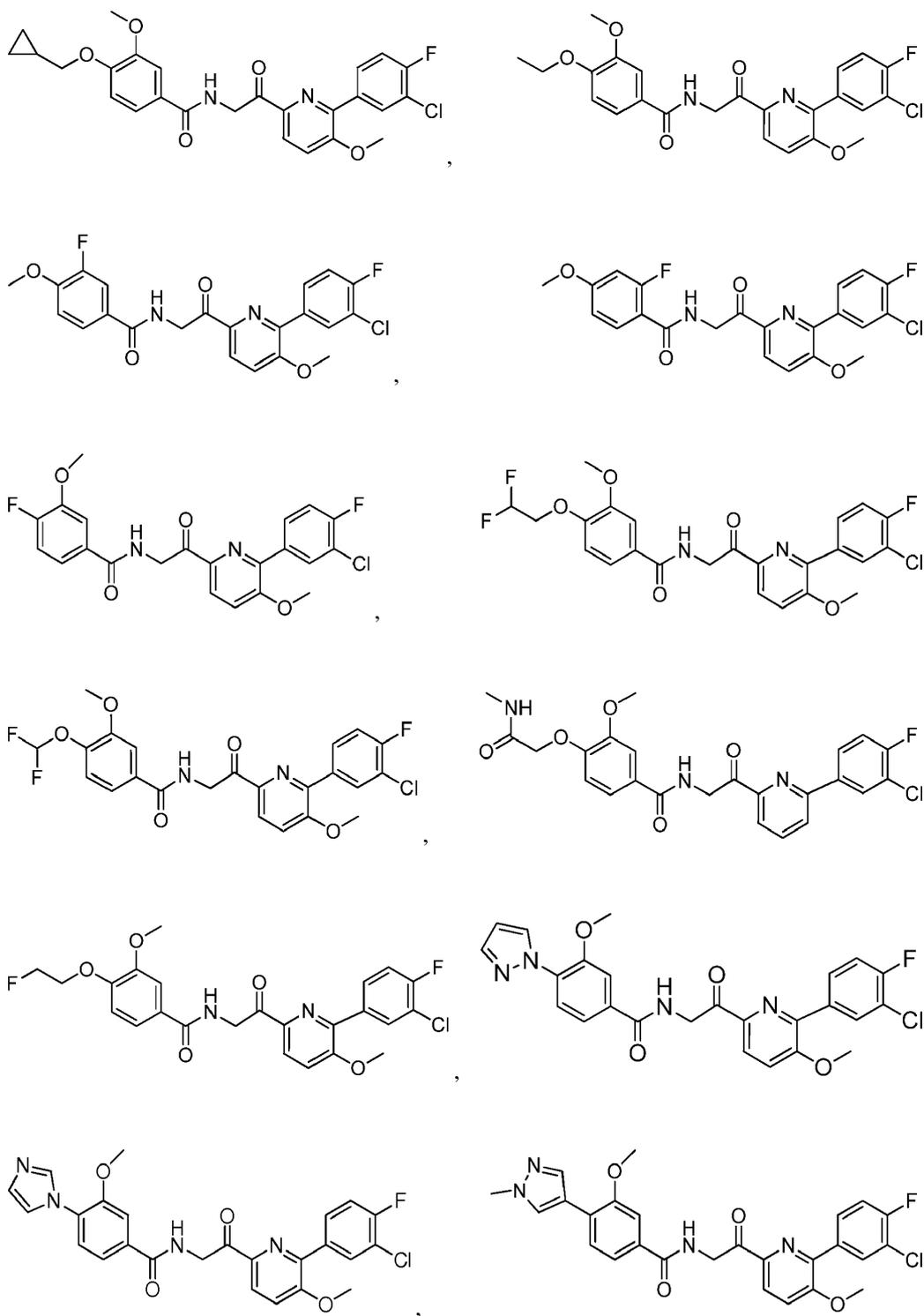


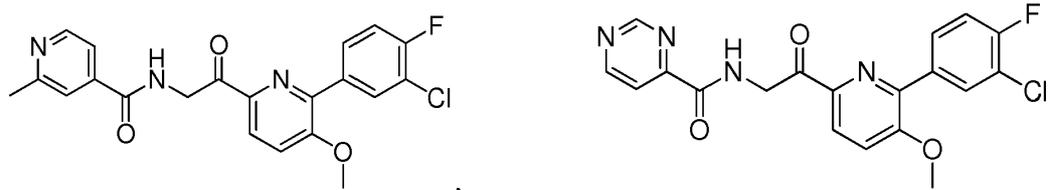
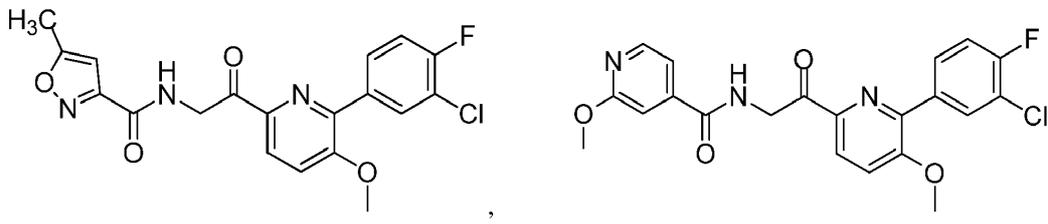
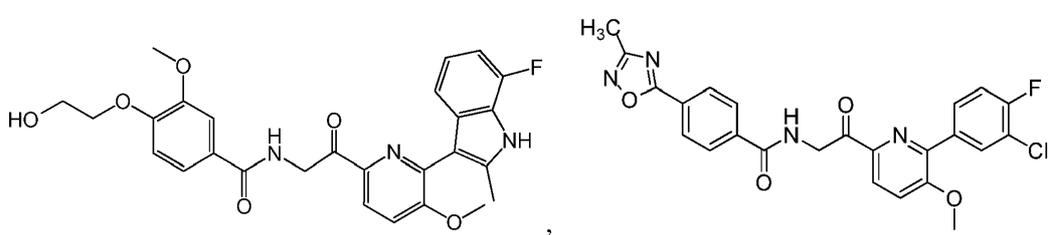
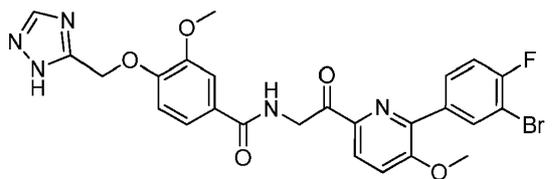
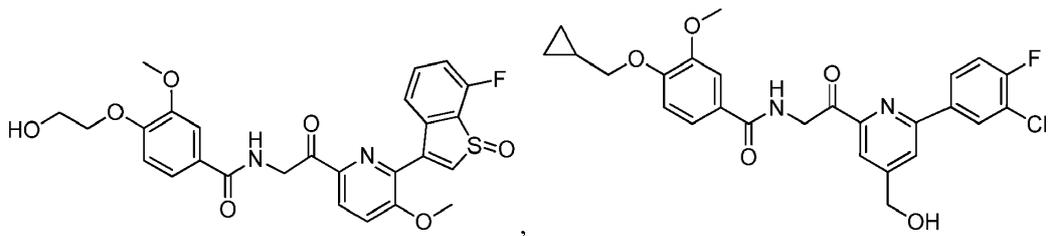
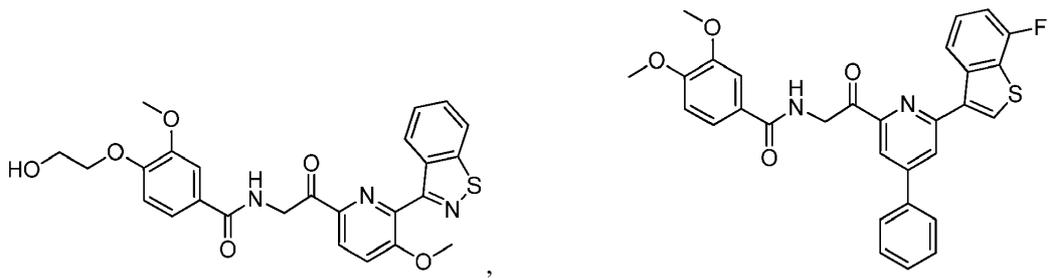


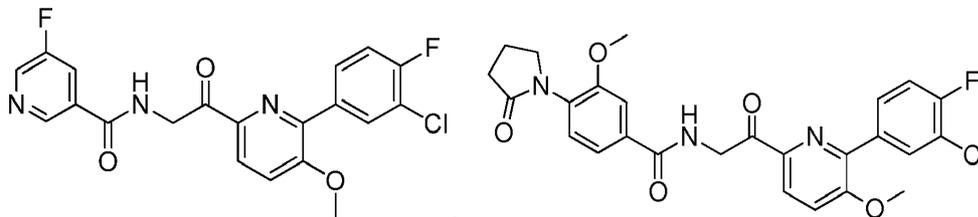
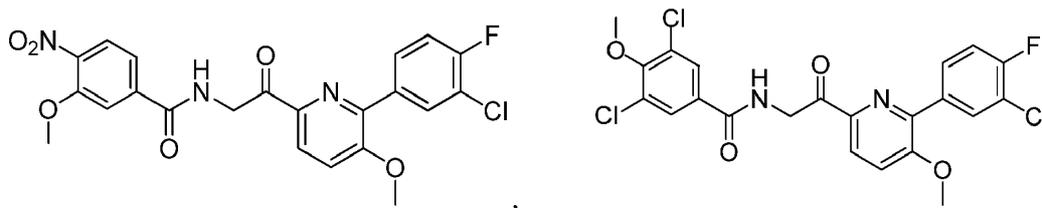
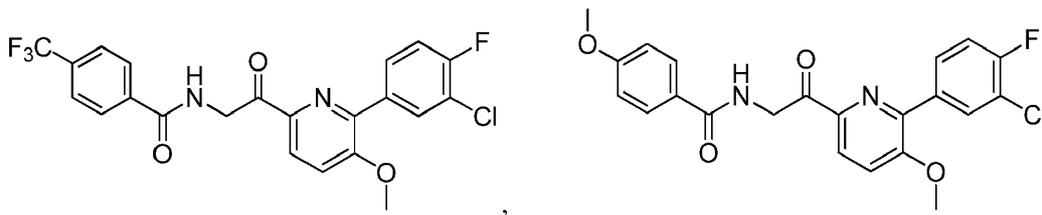






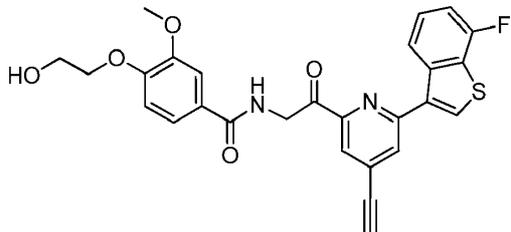






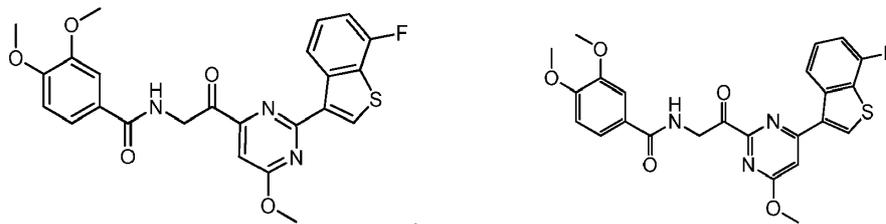
5

y



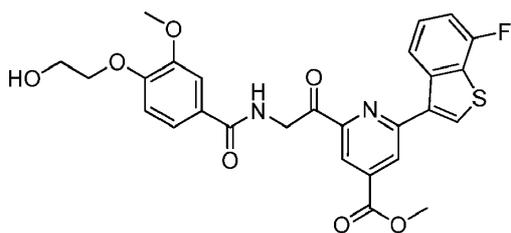
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior.

22. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



10

y



o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos.
- 5 24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en mitigar o tratar una infección por paramixovirus; o preferiblemente en donde el paramixovirus es un virus sincicial respiratorio humano.
25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en inhibir la replicación de un paramixovirus; o preferiblemente en donde el paramixovirus es un virus sincicial respiratorio humano.
- 10 26. El compuesto para uso según la reivindicación 24 o 25, que además comprende el uso de uno o más agentes antivíricos; o preferiblemente en donde uno o más de los agentes antivíricos se seleccionan del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300 y YM-53403.