

AGENTES ANTIVIRALES CONTRA LA HEPATITIS B

SOLICITUDES RELACIONADAS

- Esta aplicación reivindica el beneficio de las Solicitudes provisionales de los EE.UU. núm. 5 62/304,671 presentada el 7 de marzo de 2016, y 62/337,675, el 17 de mayo de 2016. Las enseñanzas completas de las aplicaciones anteriores se incorporan en la presente descripción como referencia.

CAMPO TÉCNICO

- La presente invención se refiere en general a nuevos agentes antivirales. Específicamente, la presente 10 invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la(s) proteína(s) codificada(s) por el virus de la hepatitis B (VHB) o interferir con la función del ciclo de vida del VHB, composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para inhibir la replicación viral del VHB, métodos para tratar o prevenir la infección por VHB, y los procesos para producir los compuestos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La infección por VHB permanece como un importante problema de salud pública, que afecta a aproximadamente 2 mil millones de personas en todo el mundo. Entre ellos, 350 millones de personas en todo el mundo y 1.4 millones en los EE. UU. desarrollan una infección crónica, que puede provocar hepatitis crónica persistente, cirrosis hepática, y carcinoma hepatocelular (HCC). 20 Cada año entre 500,000 y 1 millón de personas mueren a causa de la etapa final de las enfermedades hepáticas causadas por la infección por el VHB.

- A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica contra el VHB, la carga de la infección crónica por VHB permanece como un importante problema médico no cubierto a nivel mundial, debido a las opciones de tratamiento subóptimas y a las tasas sostenidas de nuevas infecciones en la 25 mayor parte del mundo en desarrollo. Los tratamientos actuales no proporcionan una cura y se limitan a solo dos clases de agentes (interferón y análogos de nucleósidos)/inhibidores de la polimerasa viral); la resistencia a los medicamentos, la baja eficacia, y los problemas de tolerabilidad limitan su impacto. Las bajas tasas de curación del VHB se atribuyen al menos en parte a la presencia y persistencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNcc) en el núcleo de los hepatocitos 30 infectados. Sin embargo, la supresión persistente del ADN del VHB ralentiza la progresión de la enfermedad hepática y ayuda a prevenir el HCC. Los objetivos actuales de la terapia para pacientes

infectados por el VHB se dirigen a reducir el ADN del VHB en suero a niveles bajos o indetectables, y finalmente a reducir o prevenir el desarrollo de la cirrosis y el HCC.

El VHB es un virus de ADN encapsulado y parcialmente bicatenario (ADNds) de la familia del hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). La cápsida o proteína nuclear del VHC (CP) desempeña funciones

5 esenciales en la replicación del VHB. La función biológica predominante de la proteína de la cápsida es actuar como una proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas inmaduras de la cápsida, que espontáneamente se autoensamblan a partir de muchas copias de los dímeros de la proteína nuclear en el citoplasma. La proteína de la cápsida regula, además, la síntesis de ADN viral a través de diferentes estados de fosforilación de sus sitios de fosforilación C-terminales. Además, la proteína de la cápsida podría facilitar la translocación nuclear del genoma circular y relajado del virus por medio de las señales de localización nuclear localizadas en el dominio rico en arginina de la región C-terminal de la proteína de la cápsida. En el núcleo, como un componente del minicromosoma de ADNccc viral, la proteína de la cápsida podría desempeñar una función estructural y reguladora en la funcionalidad de los minicromosomas de ADNccc. La proteína
10 de la cápsida, además, interactúa con la proteína de la envoltura grande viral en el retículo endoplásmico (RE) y desencadena la liberación de partículas virales intactas de los hepatocitos.

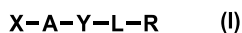
Se informaron inhibidores anti VHB relacionados con la cápsida. Por ejemplo, se demostró que derivados de fenilpropenamida, que incluyen los compuestos llamados AT-61 y AT-130 (Feld J. y otros Antiviral Res. 2007, 76, 168), y una clase de tiazolidin-4-onas de Valeant (documento
20 WO2006/033995), inhiben el empaquetamiento del ARN pregenómico (ARNpg). Las heteroarildihidropirimidinas o HAP se descubrieron en un cribado basado en el cultivo de tejidos (Weber y otros, Antiviral Res. 2002, 54, 69). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y son capaces de inducir la formación aberrante de la cápsida que conduce a la degradación de la proteína nuclear. Una subclase de sulfamoirilamidas muestra actividad
25 contra el VHB (documentos WO2013/006394, WO2013/096744, y WO2014/184365). Se demostró, además, que la pequeña molécula bis-ANS actúa como una "cuña" molecular e interfiere con la geometría cápsida-proteína normal y la formación de la cápsida (Zlotnick A. y otros J. Virol. 2002, 4848).

Existe una necesidad en la técnica de nuevos agentes terapéuticos que traten, mejoren o prevengan
30 la infección por HBV. La administración de estos agentes terapéuticos a un paciente infectado con VHB, ya sea como monoterapia o en combinación con otros tratamientos de VHB o tratamientos

auxiliares, conducirá a un pronóstico significativamente mejorado, disminución de la progresión de la enfermedad, y mayores tasas de seroconversión.

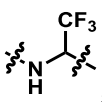
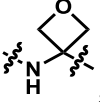
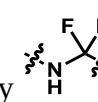
SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivirales, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, así como a métodos para tratar o prevenir la infección viral (particularmente de VHB) en un sujeto que necesita tal terapia con dichos compuestos. Los compuestos de la presente invención inhiben la(s) proteína(s) codificada(s) por el virus de la hepatitis B (VHB) o interfieren con el ciclo de vida del VHB y, además, son útiles como agentes antivirales.
- 10 En adición, la presente invención incluye el proceso para la preparación de dichos compuestos. En su aspecto principal, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

- X y Y se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
- 15 opcionalmente sustituido; en una modalidad, uno de X y Y es fenilo opcionalmente sustituido; en otra modalidad, tanto X como Y son fenilo opcionalmente sustituido;

A se selecciona del grupo que consiste en -NHC(O)- , , , y ; preferentemente, A es -NHC(O)- ;

L es S(O)_2 , S(O) , S o O;

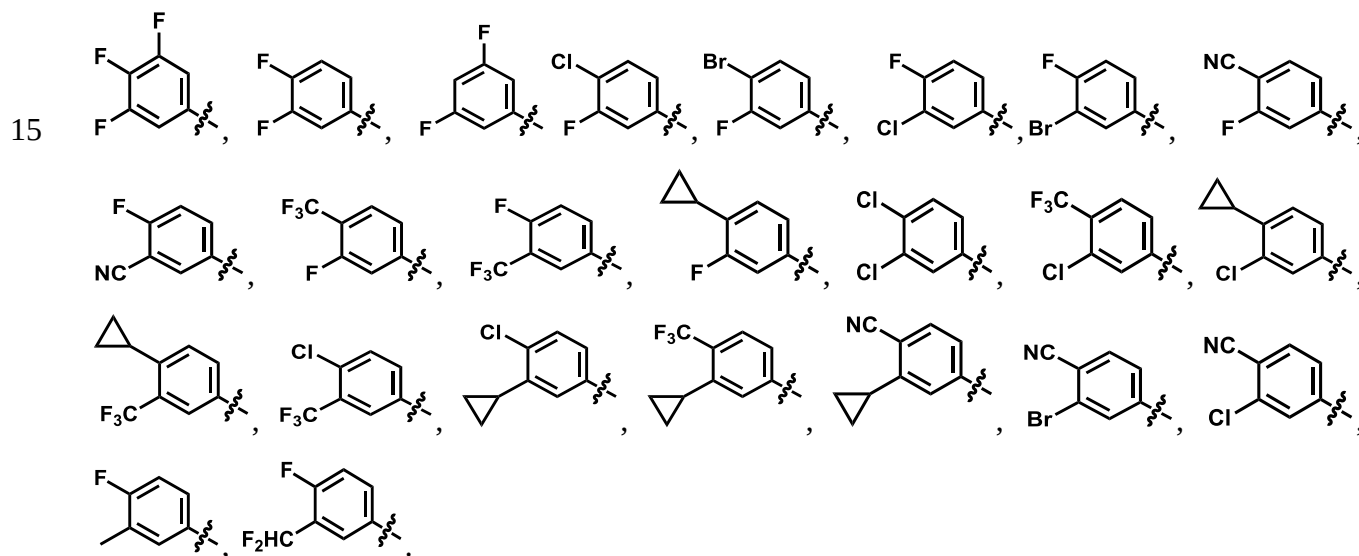
- 20 R se conecta a L a través de un átomo de carbono y se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{-C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{-C}_2\text{-C}_{10}$ alquenilo opcionalmente sustituido, $\text{-C}_2\text{-C}_{10}$ alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido; en una
- 25 modalidad, R es $\text{-C}_5\text{-C}_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: anillos fusionados, uno o más anillos espiro o una o más porciones de anillo de unión. En otra modalidad, R es $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil- opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil- opcionalmente sustituido, o un heterocíclico de 3 a 12 miembros- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil-
- 30 opcionalmente sustituido.

Cada grupo preferido indicado anteriormente puede tomarse en combinación con uno, cualquiera o todos los otros grupos preferidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 Una modalidad de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes, tales como 1, 2, 3, 4 o 5
10 sustituyentes. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, CN, $-C_1-C_3$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-C_1-C_3$ alquilo opcionalmente sustituido, y $-C_3-C_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, X es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, CN y ciclopropilo. En ciertas modalidades, X se selecciona de los siguientes grupos:

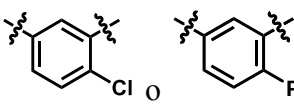


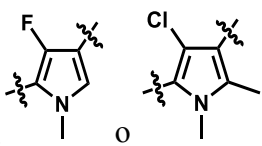
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales
20 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es tiofenilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o pirimidinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es heteroarilo bicíclico 5/6 opcionalmente sustituido y se conecta a A a través de un átomo de carbono o nitrógeno, preferentemente, un átomo de carbono, del anillo de 6 miembros de dicho heteroarilo bicíclico 5/6. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo o quinazolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es fenilo sustituido con halógeno, CN, $-C_1-C_3$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-C_1-C_3$ alquilo opcionalmente sustituido, y $-C_3-C_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es 1, 3-fenileno

opcionalmente sustituido, por ejemplo, . En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos,

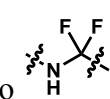
en donde Y es 2, 4-pirrolileno opcionalmente sustituido, por ejemplo, .

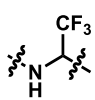
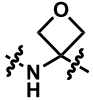
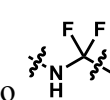
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es tiofenilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, o pirimidinilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es pirrolilo opcionalmente sustituido con halógeno, CN y $-C_1-C_3$ alquilo opcionalmente sustituido.

- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es heteroarilo bicíclico 5/6 opcionalmente sustituido y se conecta a A a través de un átomo de carbono o nitrógeno del anillo de 5 miembros de dicho heteroarilo bicíclico 5/6. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Y es bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo o quinazolilo opcionalmente sustituidos.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y son cada uno independientemente heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es fenilo opcionalmente sustituido y Y es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido y Y es fenilo opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y son cada uno independientemente fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, metilo opcionalmente sustituido, metoxi opcionalmente sustituido, y ciclopropilo opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, opcionalmente piridilo sustituido, y pirimidilo opcionalmente sustituido.
- En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es fenilo opcionalmente sustituido y Y es pirrolilo opcionalmente sustituido.

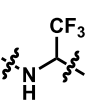
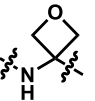
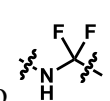
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde A es -NHC(O)- .

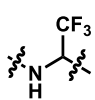
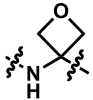
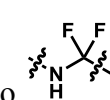
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales

farmacéuticamente aceptables de estos, en donde A es -NHC(O)- , , , o  y dicho

5 nitrógeno de -NHC(O)- , , , o  se conecta a X.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales

farmacéuticamente aceptables de estos, en donde A es -NHC(O)- , , , o  y dicho

nitrógeno de -NHC(O)- , , , o  se conecta a Y.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales

10 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde L es S(O)_2 .

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde L es S(O) .

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde L es S.

15 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde L es O.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es $\text{-C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{-C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno opcionalmente sustituido, o $\text{-C}_2\text{-C}_{10}$ alquino opcionalmente sustituido.

20 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es $\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido

25 o heterocíclico de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido.

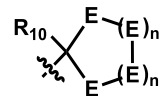
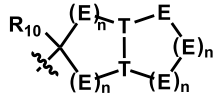
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es C₃–C₁₂ cicloalquil–C₁–C₆–alquil– opcionalmente sustituido, C₃–C₁₂ cicloalquenil–C₁–C₆–alquil– opcionalmente sustituido, o heterocíclico de 3 a 12 miembros–C₁–C₆–alquil– opcionalmente sustituido.

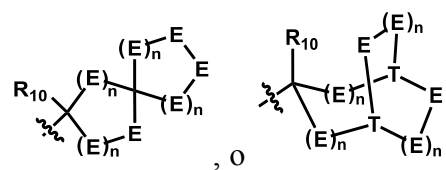
5 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es –C₅–C₁₂ cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más anillos condensados.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales
10 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es –C₅–C₁₂ cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocíclico de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más anillos espiro.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es –C₅–C₁₂ cicloalquilo opcionalmente sustituido
15 o heterocíclico de 5 a 12 miembros, cada uno comprende opcionalmente una porción.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales

farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R es –C(R₁₀)₃, , ,



, o

20 en donde n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2 o 3; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de –C(R₁₀)₂–, –N(R₁₀)–, O, S, S(O), y S(O)₂; donde R₁₀ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, –CN, –NO₂, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –C₂–C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, –C₂–C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, –C₃–C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
25 heteroarilo opcionalmente sustituido, y –L₁–R₁; donde L₁ es –O–, –S–, –NR₁–, –C(O)–, –C(O)O–, –OC(O)–, –C(O)N(R₁)–, –N(R₁)C(O)–, –OC(O)N(R₁)–, –N(R₁)C(O)O–, –N(R₁)C(O)N(R₁)–, –S(O)–, –S(O)₂–, –S(O)₂N(R₁)–, –N(R₁)S(O)₂–; R₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido,

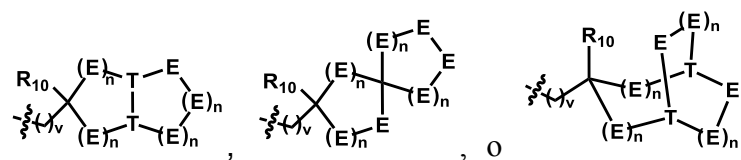
–C₂–C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, –C₂–C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, –C₃–C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, cada R₁₀ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, hidroxilo protegido, –CN, –NO₂, amino, amino protegido, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –C₁–C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y –O–(grupo profármaco hidroxilo). En ciertas modalidades, el grupo profármaco hidroxilo es fosfato o sulfamato. En ciertas modalidades, dicho grupo profármaco hidroxilo es un grupo acilo derivado de un aminoácido, preferentemente, un α-aminoácido.

En ciertas modalidades, dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los que se unen para formar un doble enlace olefínico o imínico o un anillo condensado. En ciertas modalidades, dos grupos geminales R₁₀ juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro. En ciertas modalidades, dos grupos remotos R₁₀ se toman junto con los átomos a los que se unen y cualquier átomo intermedio para formar una porción de unión.

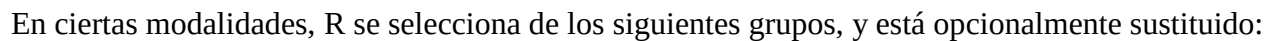
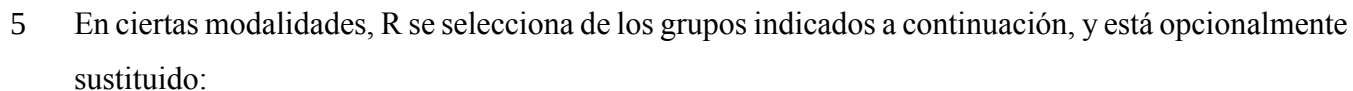
En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I), y sales

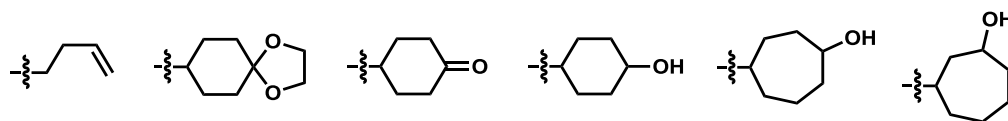
farmacéuticamente aceptables de estos, en los que R es $-(CH_2)_{0-4}-C(R_{10})_3$,



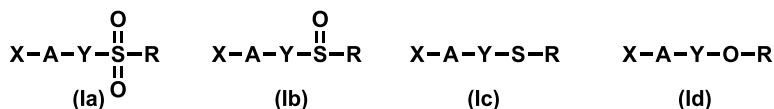
en donde n, E, T y R₁₀ se definen previamente; v se selecciona de 1, 2, 3 o 4. En ciertas modalidades, cada R₁₀ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, hidroxilo protegido, –CN, –NO₂, amino, amino protegido, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –C₁–C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y –O–(grupo profármaco hidroxilo). En ciertas modalidades, el grupo profármaco hidroxilo es fosfato o sulfamato. En ciertas modalidades, dicho grupo profármaco hidroxilo es un grupo acilo derivado de un aminoácido, preferentemente, un α-aminoácido. En ciertas modalidades, dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los que se unen para formar un doble enlace olefínico, un doble enlace imínico o un anillo heterocíclico o carbocíclico condensado. En ciertas modalidades, dos grupos geminales R₁₀ juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida,

En ciertas modalidades, R se selecciona de los siguientes grupos, y está opcionalmente sustituido:



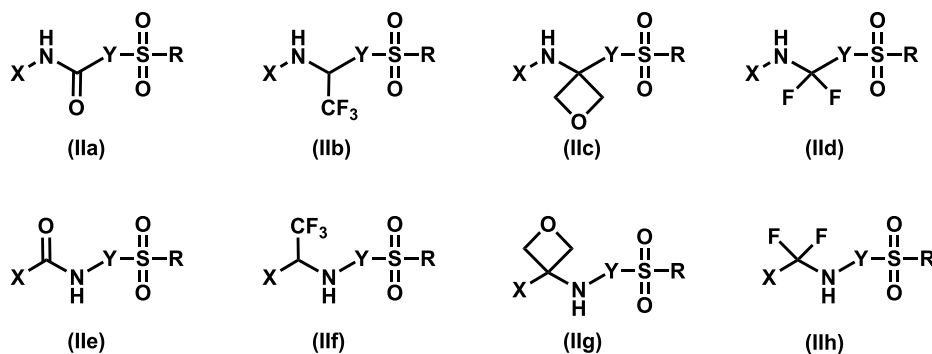


En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), o (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



5 donde X, A, Y y R son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), o (IIh), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde X, Y y R son como se definieron previamente.

10 En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), o (IIh), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), o (IIh), o sus sales farmacéuticamente aceptables, X y Y son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), o (IIh), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es fenilo opcionalmente sustituido y Y es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), o (IIh), o sales

farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido y Y es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (IIf), (IIg), o (IIh), o sales

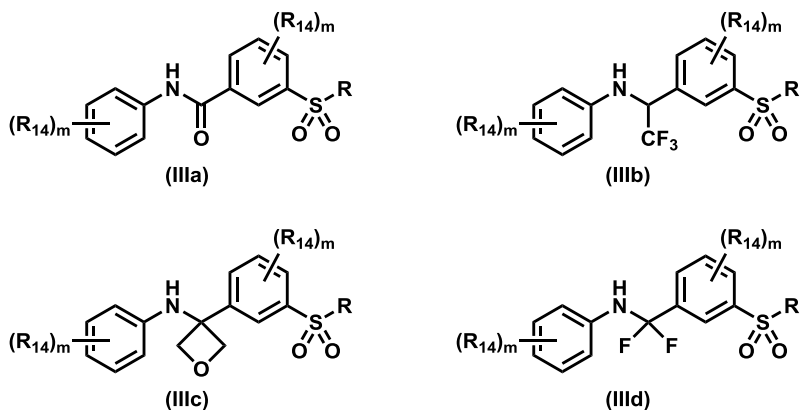
5 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X es fenilo opcionalmente sustituido y Y es pirrolilo opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (IIf), (IIg), o (IIh), o sales

10 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde X y Y son cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, tiadiazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, imidiazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, triazolilo

15 opcionalmente sustituido, o quinolinilo opcionalmente sustituido.

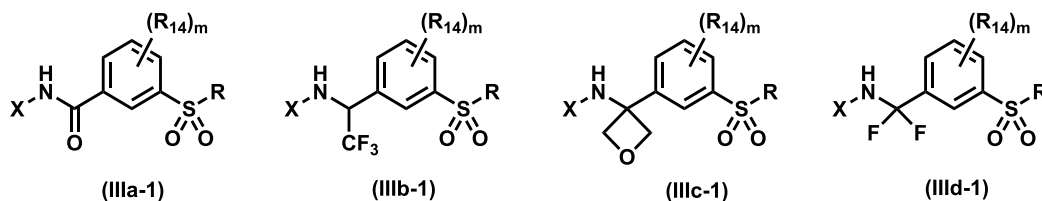
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), o (IIId), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, -CN, -NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alcoxi

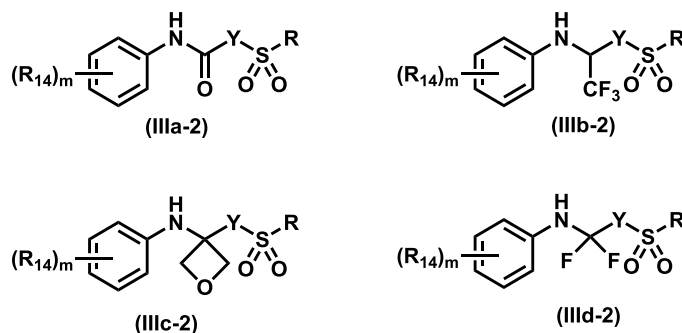
opcionalmente sustituido, $-C(O)_2-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)NH-C_1-C_6$ alquilo, y $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo; y R es como se definió previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-1), (IIIb-1), (IIIc-1), o (IIId-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



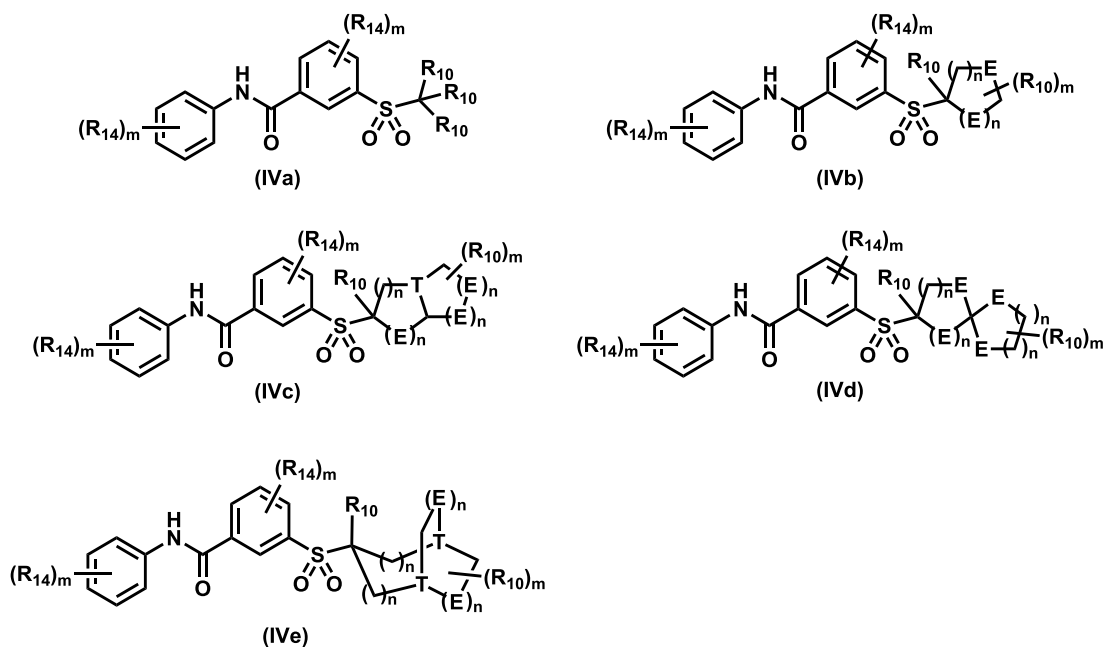
en donde X, R, R_{14} , y m son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IIIa-2), (IIIb-2), (IIIc-2), o (IIId-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



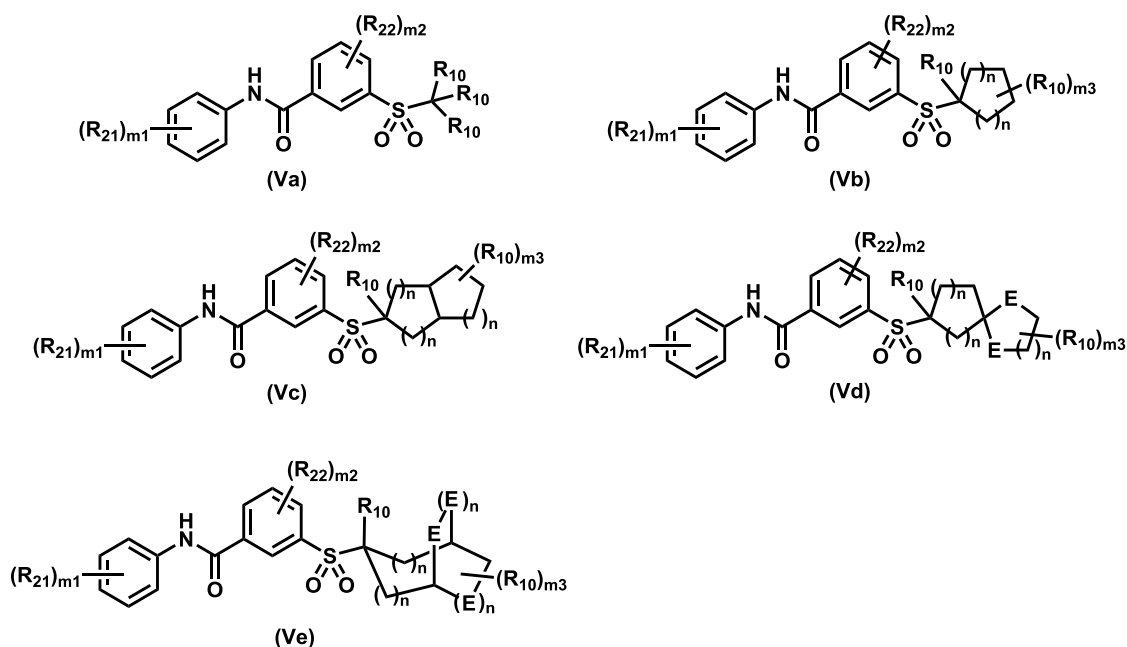
en donde Y, R, R_{14} , y m son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), o (IVe) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde E, T, m, n, R₁₀ y R₁₄ son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se representa por la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), o (Ve), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



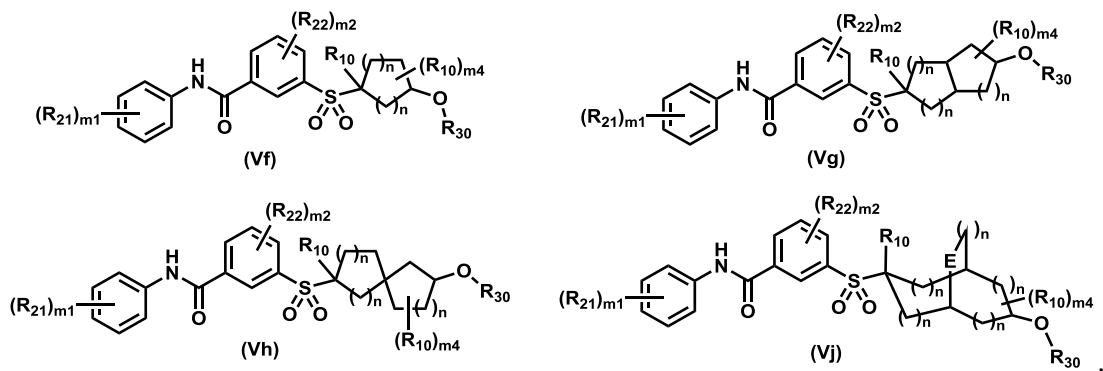
5

en donde m1 en cada aparición es independientemente 1, 2 o 3; m2 en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2; m3 en cada aparición es independientemente 0, 1, 2 o 3; R₂₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, y C₃-C₈ cicloalquilo

opcionalmente sustituido; R_{22} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, y $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido; E, n, y R_{10} son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (Vf), (Vg), (Vh), o

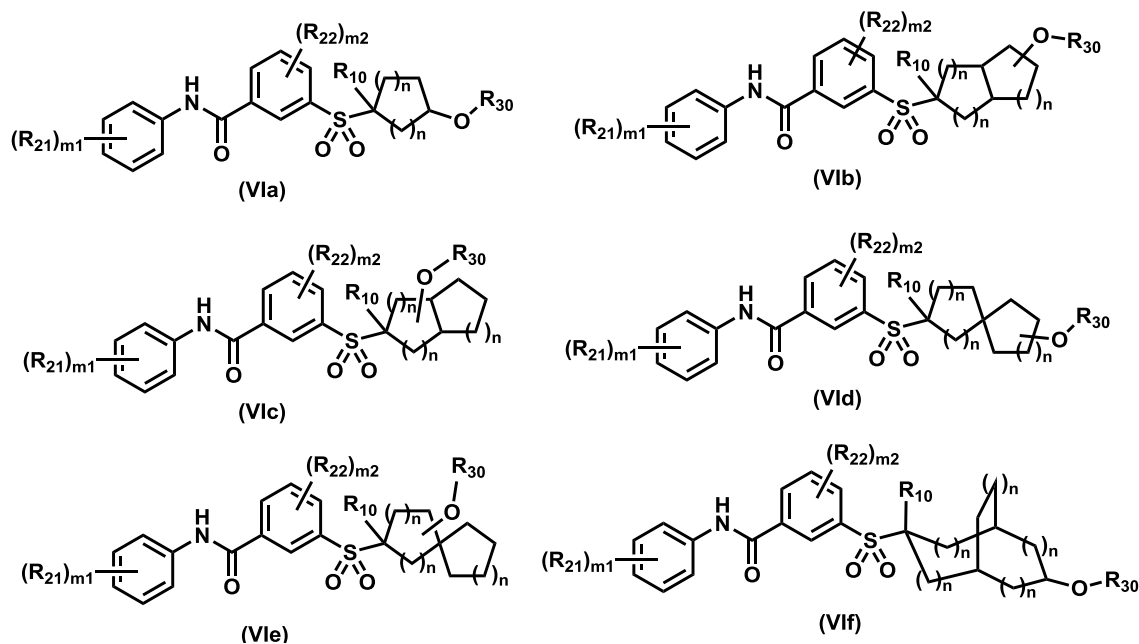
5 (Vj), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde m_4 en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2; R_{30} es hidrógeno, o $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, un grupo protector hidroxilo o un grupo profármaco hidroxilo; m_1 , m_2 , n, E, R_{10} , R_{21} , y R_{22} son como se definieron previamente. En ciertas modalidades, R_{30} es fosfato o sulfamato. En ciertas modalidades, R_{30} es un grupo acilo derivado de un aminoácido, preferentemente, un α -aminoácido.

10

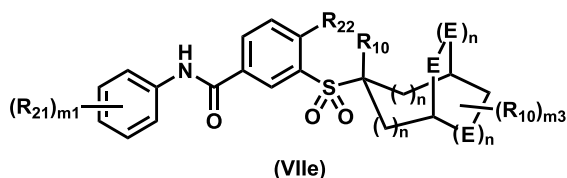
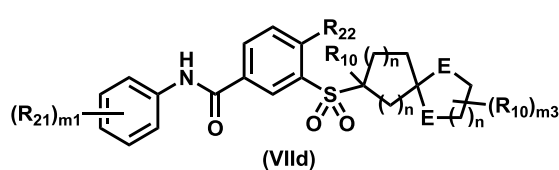
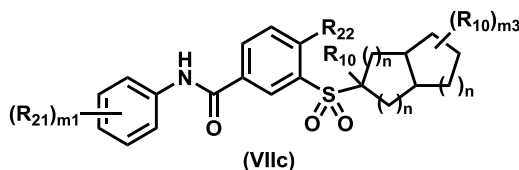
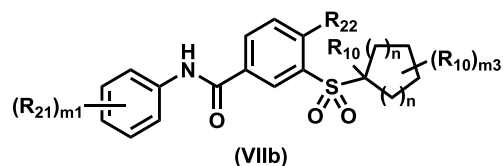
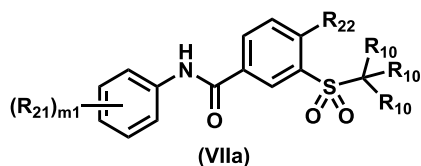
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VIe), (VIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde m1 en cada aparición es independientemente 1, 2 o 3; m2 en cada aparición es independientemente 1, o 2; n, R₂₁, R₂₂, y R₃₀ son como se definieron previamente. En ciertas modalidades, R₃₀ es fosfato o sulfamato. En ciertas modalidades, R₃₀ es un grupo acilo derivado de un aminoácido, preferentemente, un α-aminoácido.

- 5 En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VIId), (VIf), o (VIg), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde m1 en cada aparición es independientemente 2 o 3; m2 en cada aparición es 1; n en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2; R₂₁ es halógeno, CN, metilo opcionalmente sustituido, metoxi opcionalmente sustituido y ciclopropilo opcionalmente sustituido; R₂₂ es halógeno, CN, metilo opcionalmente sustituido y metoxi opcionalmente sustituido; R₃₀ es un grupo acilo derivado de un aminoácido. En ciertas modalidades, R₃₀ es un grupo acilo derivado de un α-aminoácido que tiene una cadena lateral alifática. En ciertas modalidades, R₃₀ es un grupo acilo derivado de alalina o valina.

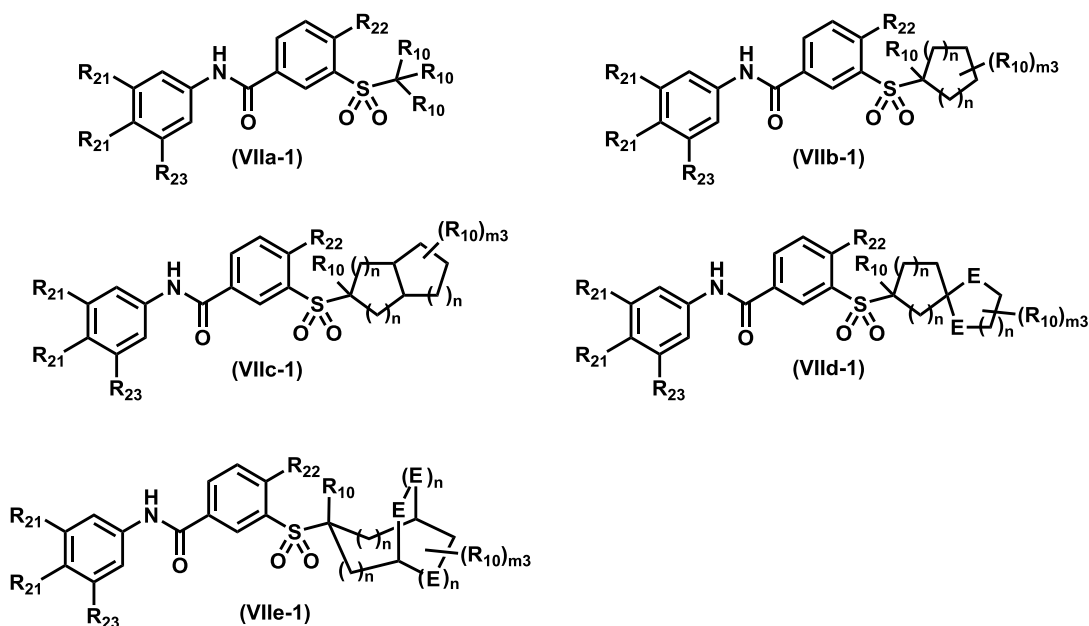
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), o (VIIe), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



15

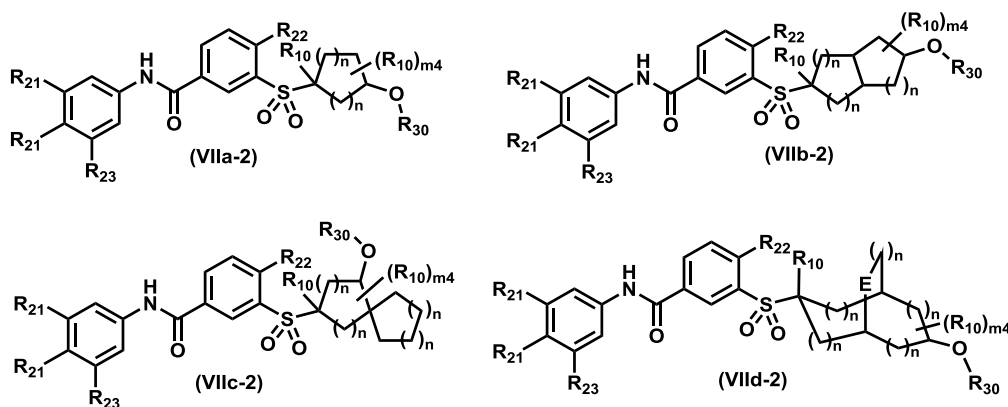
en donde m1, m3, n, E, R₁₀, R₂₁, y R₂₂ son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIa-1), (VIIb-1), (VIIc-1), (VIId-1), o (VIIe-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde R_{23} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido, y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; m_3 , n , E , R_{10} , R_{21} , y R_{22} son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIa-2), (VIIb-2), (VIIc-2), o (VIId-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

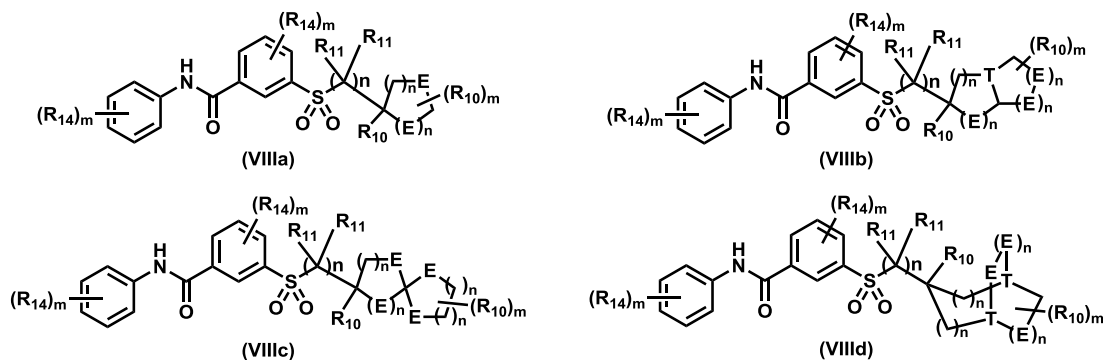


en donde m_4 , n , E , R_{10} , R_{11} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{30} son como se definieron previamente. En ciertas modalidades, R_{30} es hidrógeno. En ciertas modalidades, R_{30} es un grupo acilo derivado de un aminoácido, preferentemente, un α -aminoácido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIa-2), (VIIb-2), (VIIc-2), o (VIId-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde n en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2; R_{21} en cada aparición es independientemente halógeno, CN, metilo,

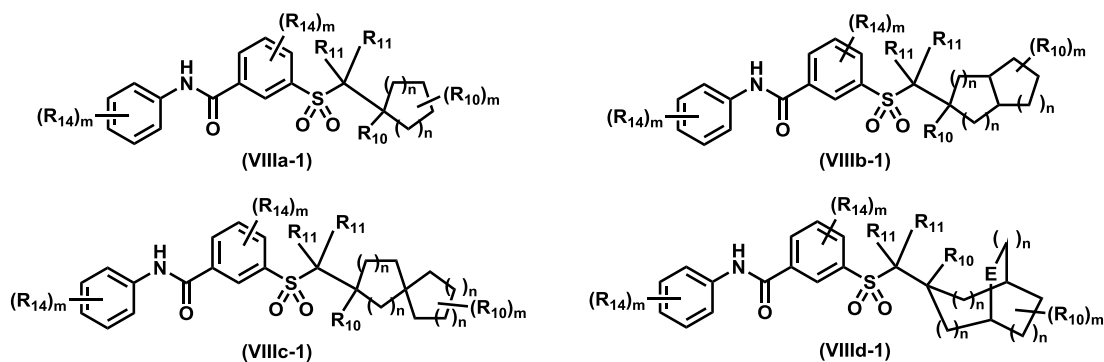
metoxi o ciclopropilo; R₂₂ es halógeno, CN, metilo o metoxi; R₂₃ o halógeno; R₁₀ es halógeno, hidroxilo, o C₁–C₃ alquilo opcionalmente sustituido; R₃₀ es hidrógeno o grupo acilo derivado de un aminoácido. En ciertas modalidades, R₂₁ en cada aparición es flúor. En ciertas modalidades, R₂₂ es flúor o cloro. En ciertas modalidades, R₁₀ es halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, fluorometilo, trifluorometilo o metoximetilo. En ciertas modalidades, R₂₃ es flúor. En ciertas modalidades, R₃₀ es un grupo acilo derivado de alalina o valina.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), o (VIId), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



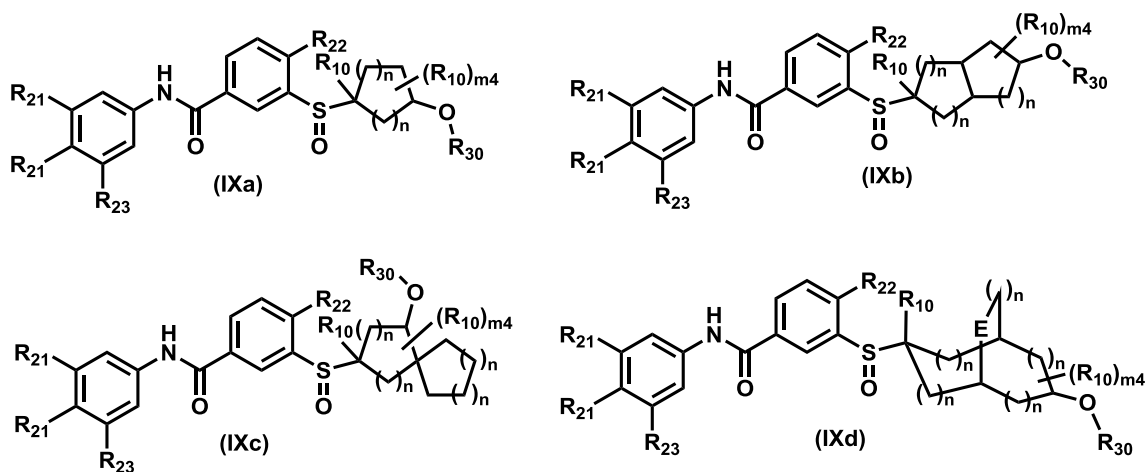
en donde R₁₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, –CN, amino, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –C₂–C₈ alqueno opcionalmente sustituido, –C₂–C₈ alquino opcionalmente sustituido, –C₃–C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, –C₁–C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, –NH–C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –N(C₁–C₆ alquilo)₂ opcionalmente sustituido, –CO₂H, –C(O)₂–C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, –C(O)NH–C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, y –C(O)–C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido; m, n, E, T, R₁₀ y R₁₄ son como se definieron previamente. En ciertas modalidades, los grupos R₁₁ preferidos incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, –CO₂H, –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, NHC(O)₂–C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, y –C₁–C₆ alcoxi opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R₁₁ es –C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y –C₁–C₆ alcoxi opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (VIIIa–1), (VIIIb–1), (VIIIc–1), o (VIId–1), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



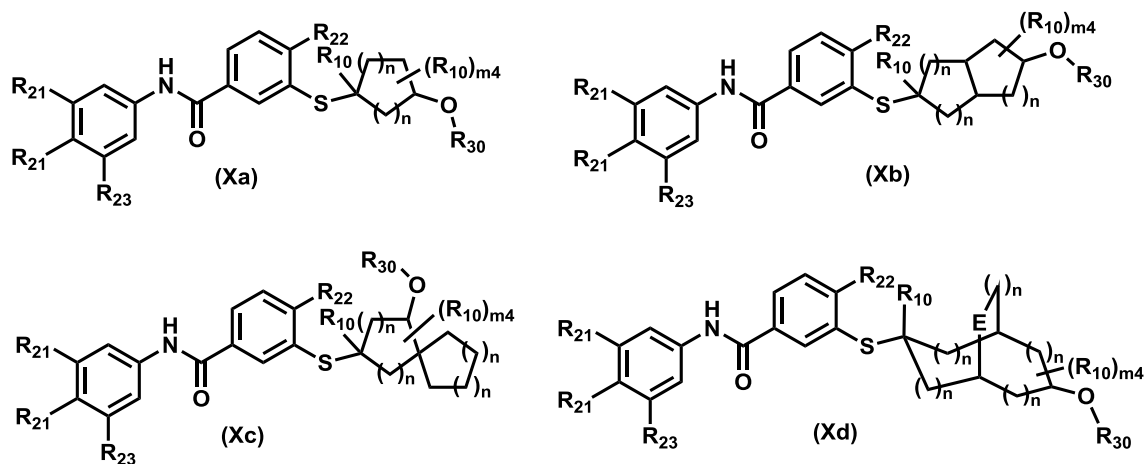
en donde m, n, E, R₁₀, R₁₁, y R₁₄ son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (IXa), (IXb), (IXc), o (IXd), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



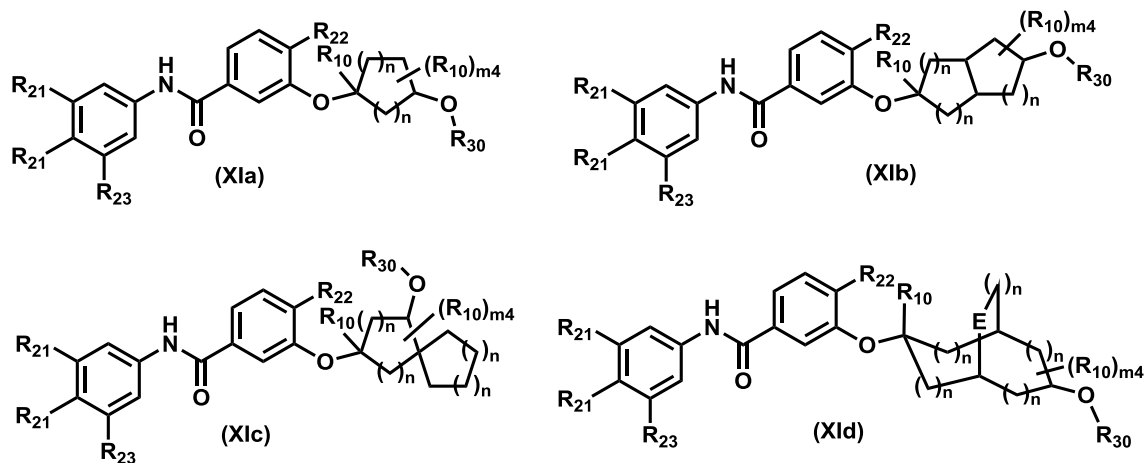
en donde m₄, n, R₁₀, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₃, y R₃₀ son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (Xa), (Xb), (Xc), o (Xd), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde m₄, n, R₁₀, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₃, y R₃₀ son como se definieron previamente.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se representa por la Fórmula (XIa), (XIb), (XIc), o (XIId), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde m4, n, R10, R11, R21, R22, R23, y R30 son como se definieron previamente.

- 5 Se apreciará que la descripción de la presente invención en la presente descripción debe interpretarse en concordancia con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Todavía se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoisoméricas y ópticamente
10 activas. Se apreciará aún que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Se considera que todos los tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del VHB mediante la interrupción, aceleración, reducción, retraso y/o inhibición de las funciones normales de la proteína
15 nuclear viral, que incluyen, pero no se limitan a, la interacción directa o indirecta con el ADN (rc) viral circular relajado, ADNccc o transcriptasa inversa, interacción directa o indirecta con proteínas del huésped tales como histonas o anfitrionas del huésped tales como cinasas, ensamblaje de la cápsida y/o desensamblaje de partículas inmaduras o maduras, que inducen de esta manera una morfología aberrante de la cápsida y dan lugar a efectos antivirales tales como la alteración
20 del ensamblaje del virión y/o desensamblaje, maduración del virión y/o salida de virus. En una modalidad, un disruptor del ensamblaje de la cápsida interactúa con la cápsida viral madura o inmadura para perturbar la estabilidad de la cápsida, y afectan así el ensamblaje y/o desensamblaje. En otra modalidad, un disruptor del ensamblaje de la cápsida perturba el plegamiento de la proteína y/o puentes de sal necesarios para la estabilidad, la función y/o morfología normal de la cápsida

viral, mediante la interrupción y/o aceleración el ensamblaje de la cápsida y/o desensamblaje. Aún en otra modalidad, los compuestos de la invención se unen a la cápsida y alteran el metabolismo de las poliproteínas y precursores celulares, lo que conduce a una acumulación anormal de monómeros proteicos y/u oligómeros y/o partículas anormales, que causa toxicidad celular y muerte de las células infectadas. En otra modalidad, los compuestos de la invención causan la falla de la formación de la cápsida de estabilidad óptima, y afectan la separación eficaz y/o desensamblaje del virus (por ejemplo, durante la infectividad).

En una modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida cuando la proteína de la cápsida es inmadura. En otra modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida cuando la proteína de la cápsida está madura. Aún en otra modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida durante la infectividad del vial. Aún en otra modalidad, la interrupción y/o aceleración del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápsida atenúan la infectividad viral del VHB y/o reduce la carga viral. Aún en otra modalidad, la interrupción, aceleración, inhibición, retraso y/o reducción del ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápsida erradica el virus del organismo huésped. En otra modalidad más, los compuestos de la invención interrumpen y/o modulan la interacción entre la proteína nuclear y el ADNrc viral, ADNccc o transcriptasa inversa durante la infectividad del vial. Aún en otra modalidad, los compuestos de la invención interrumpen y/o modulan la interacción entre la proteína nuclear y las anfitrionas o proteínas del huésped durante la infectividad del vial. Aún en otra modalidad, la erradicación del VHB de un huésped evita ventajosamente la necesidad de una terapia crónica a largo plazo y/o reduce la duración de la terapia a largo plazo.

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción son adecuados para una monoterapia y son eficaces contra cepas de VHB naturales o nativas y contra cepas de VHB resistentes a fármacos conocidos actualmente. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción son adecuados para uso en una terapia de combinación.

En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para modular (por ejemplo, inhibir, interrumpir o acelerar) la actividad del ADNccc del VHB. Aún en otra modalidad, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para disminuir o prevenir la formación del ADNccc del HBV. En otra modalidad, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapias inmunomoduladoras o inmunoestimulantes, que incluyen agentes biológicos y AIC649 activador de respuesta de células T y agentes biológicos que pertenecen a la clase del interferón, tales como

interferón alfa 2a o 2b o interferones modificados tales como interferón pegilado, alfa 2a, alfa 2b, lamda; o moduladores de TLR tales como agonistas de TLR-7 o agonistas de TLR-9; o vacunas terapéuticas para estimular una respuesta inmune específica para el VHB tal como partículas similares a virus compuestas de HBcAg y HBsAg, complejos inmunes de HBsAg y HBsAb, o proteínas recombinantes que comprenden HBx, HBsAg y HBcAg en el contexto de un vector de levadura; o un activador de la inmunidad tal como SB-9200 de ciertos sensores de ARN vírico celular tales como las proteínas RIG-I, NOD2 y MDA5; o ARN de interferencia (ARNi) o ARN de interferencia pequeño (ARNip) tales como ARC-520, ARC-521, ARB-1467 y ARNi de ALN-VHB; u otro inhibidor o modulador de la proteína nuclear; o agentes antivirales que bloquean la entrada o maduración viral o que se dirigen a la polimerasa del VHB, como inhibidores de la polimerasa nucleosídicos, nucleotídicos o no nucleos(t)ídicos, y agentes de mecanismos distintos o desconocidos que incluyen agentes que interrumpen la función de otra(s) proteína(s) viral(es) esencial(es) o proteínas del huésped requeridas para la replicación o persistencia del VHB, como REP 2139. En una modalidad de la terapia de combinación, el inhibidor de la transcriptasa inversa es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Stavudina, Lamivudina, Aba-cavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirin, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, tenofovir, adefovir, PMPA, cidofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina o etravirina.

En otra modalidad de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)ad-enina), AZD 8848 (metil[3]-({ [3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil) propil] amino-Imetil)fenil] acetato), GS-9620 (4-Amino-2-butoxi-8-[3-(1-pirrolidinilmetil)bencil]-7,8-dihidro-6(5H)-pteridinona), y RO6864018.

En una modalidad de estas terapias de combinación, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coformulan. En otra modalidad, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran conjuntamente.

En otra modalidad de la terapia de combinación, la administración del compuesto de la invención permite la administración del agente terapéutico adicional a una dosis o frecuencia más baja en comparación con la administración de al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para lograr resultados similares para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra modalidad de la terapia de combinación, antes de administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, se sabe que el individuo es refractario a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismos diferentes o desconocidos, y combinación de estos.

Aún en otra modalidad del método, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en mayor medida que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismo diferente o desconocido, y combinación de estos.

En otra modalidad, la administración del compuesto de la invención provoca una menor incidencia de mutaciones virales y/o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápsida diferente, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y combinación de estos.

Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente invención son aquellos que son adecuadamente estables para su uso como agentes farmacéuticos.

DEFINICIONES

Más abajo se mencionan las definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos a medida que se usan a lo largo de esta descripción y las reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono- o policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático, que incluye, pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo e indenilo. Un arilo policíclico es un sistema de anillos policíclicos que comprenden al menos un anillo aromático. Los arilos policíclicos pueden comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical aromático mono- o policíclico que tiene uno o más átomos del anillo seleccionados de S, O y N; y los restantes átomos del anillo son carbono, en donde cualquier N o S contenido dentro del anillo puede estar oxidado opcionalmente. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo,

pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo. Un heteroarilo policíclico puede comprender anillos fusionados, anillos unidos covalentemente o una combinación de estos.

De acuerdo con la invención, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos o no.

- 5 El término “arilo bicíclico” o “heteroarilo bicíclico” se refiere a un sistema de anillos que consiste en dos anillos en donde al menos un anillo es aromático; y los dos anillos pueden fusionarse o unirse covalentemente.

- El término “alquilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada. “C₁–C₃ alquilo”, “C₁–C₆ alquilo”, “C₁–C₁₀ alquilo”, “C₂–C₄ alquilo” o
10 “C₃–C₆ alquilo” se refieren a grupos alquilo que contienen de uno a tres, uno a seis, uno a diez átomos de carbono, 2 a 4 y 3 a 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de radicales C₁–C₈ alquilo incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, *n*-hexilo, heptilo y octilo.

- El término “alquenilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena
15 lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. “C₂–C₁₀ alquenilo”, “C₂–C₈ alquenilo”, “C₂–C₄ alquenilo”, o “C₃–C₆ alquenilo” se refieren a grupos alquenilo que contienen de dos a diez, dos a ocho, dos a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

- 20 El término “alquinilo” como se usa en la presente, se refiere a radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono por la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. “C₂–C₁₀ alquinilo”, “C₂–C₈ alquinilo”, “C₂–C₄ alquinilo”, o “C₃–C₆ alquinilo” se refieren a grupos alquinilo que contienen de dos a diez, dos a ocho, dos a cuatro o tres a seis átomos de carbono respectivamente. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se
25 limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

- El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo carbocíclico saturado monocíclico o policíclico o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos u opcionalmente sustituidos con doble enlace olefínico, imínico u oxímico exocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen
30 C₃–C₁₂ cicloalquilo, C₃–C₆ cicloalquilo, C₃–C₈ cicloalquilo y C₄–C₇ cicloalquilo. Los ejemplos de C₃–C₁₂ cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

ciclopentilo, ciclooctilo, 4-metilen-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.5]octilo, 3-metilenbiciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.4]nonanilo y similares.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico o policíclico o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, que
5 tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y los átomos de carbono pueden estar opcionalmente oxo-sustituídos u opcionalmente sustituidos con doble enlace olefínico, imínico u oxímico exocíclico. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen grupos C₃-C₁₂ cicloalquenilo, C₃-C₈ cicloalquenilo o C₅-C₇ cicloalquenilo. Los ejemplos de C₃-C₁₂ cicloalquenilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo,
10 ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[3.1.0]hex-2-enilo, espiro[2.5]oct-4-enilo, espiro[4.4]no-1-enilo, biciclo[4.2.1]no-3-en-9-ilo y similares.

Como se usa en la presente, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo funcional en donde una cadena de alquileo se une a un grupo arilo, por ejemplo, -CH₂CH₂-fenilo. El término “arilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido.
15 Similarmente, el término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo funcional en donde una cadena de alquileo se une a un grupo heteroarilo. El término “heteroarilalquilo sustituido” se refiere a un grupo funcional heteroarilalquilo en el cual el grupo heteroarilo está sustituido.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi” empleado solo o en combinación con otros términos se refiere, a menos que se indique de cualquier otra manera, a un grupo alquilo que tiene el número
20 designado de átomos de carbono conectados al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Los alcoxi preferidos son (C₁-C₃) alcoxi.

Se entiende que cualquier porción alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico y cicloalquenilo descritos en la presente también puede ser un grupo alifático o un grupo alicíclico.
25 Un grupo “alifático” es una porción no aromática compuesta de cualquier combinación de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno u otros átomos, y opcionalmente contiene una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alifáticos son grupos funcionales, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, O, OH, NH, NH₂, C(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, OC(O)NH₂, S(O)₂NH,
30 S(O)₂NH₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)C(O)NH, NHS(O)₂NH, NHS(O)₂NH₂, C(O)NHS(O)₂, C(O)NHS(O)₂NH o C(O)NHS(O)₂NH₂, y similares, grupos que comprenden uno o más grupos funcionales, hidrocarburos no aromáticos (opcionalmente sustituidos), y grupos en donde uno o más

carbonos de un hidrocarburo no aromático (opcionalmente sustituido) se reemplazan por un grupo funcional. Los átomos de carbono de un grupo alifático pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada, cíclica, o una combinación de estas y preferentemente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 átomos de carbono. Además de los grupos de hidrocarburos alifáticos, como se usa en la presente, los grupos alifáticos incluyen expresamente, por ejemplo, alcoxialquilos, polialcoxialquilos, tal como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Los grupos alifáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los términos “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” pueden usarse indistintamente y se refieren a un anillo no aromático o un sistema espiro, en puente o fusionado a un grupo bi- o tricíclico, donde (i) cada sistema de anillos contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (ii) cada sistema de anillos puede ser saturado o insaturado (iii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iv) el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternario, (v) cualquiera de los anillos anteriores pueden fusionarse a un anillo aromático, y (vi) los átomos restantes del anillo son átomos de carbono que pueden estar opcionalmente oxo-sustituidos u opcionalmente sustituidos con doble enlace olefínico, imínico u oxímico exocíclico. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxolano, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, 2-azabicyclo[2.2.1]-heptilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 5-azaspiro[2.5]octilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonanilo, 7-oxooxepan-4-ilo y tetrahidrofurilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente. Los grupos heteroarilo o heterocíclicos pueden estar unidos a C o unidos a N (donde sea posible).

Se entiende que cualquier porción alquilo, alquenilo, alquinilo, alicíclica, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclica, alifática o similares, descritos en la presente también pueden ser un grupo divalente o multivalente cuando se usan como un enlace para conectar dos o más grupos o sustituyentes, que pueden estar en el o los mismos átomos o en átomos diferentes. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la valencia de cualquiera de tales grupos a partir del contexto en el que aparece.

El término “sustituido” se refiere a una sustitución por reemplazo independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes que incluyen, pero sin limitarse a, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, C₁-C₁₂-alquilo; C₂-C₁₂-alquenilo, C₂-C₁₂-alquinilo, hidrox protegido, -NO₂, -N₃, -CN,

$-\text{NH}_2$, amino protegido, oxo, tioxo, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NH}$ -arilo, $-\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{dialquilamino}$, $-\text{diarilamino}$, $-\text{diheteroarilamino}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterocicloalquilo,
5 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{CONH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{CONH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{CONH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{CONH}$ -arilo, $-\text{CONH}$ -heteroarilo, $-\text{CONH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{OCO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{OCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{OCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{OCO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{OCO}_2$ -arilo, $-\text{OCO}_2$ -heteroarilo, $-\text{OCO}_2$ -heterocicloalquilo, $-\text{CO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{CO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{CO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $\text{CO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{CO}_2$ -arilo, CO_2 -heteroarilo, CO_2 -heterocicloalquilo, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{OCONH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{OCONH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{OCONH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{OCONH}$ -arilo, $-\text{OCONH}$ -heteroarilo, $-\text{OCONH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo,
15 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHCO}_2-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHCO}_2$ -arilo, $-\text{NHCO}_2$ -heteroarilo, $-\text{NHCO}_2$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHC}(\text{NH})$ -arilo, $-\text{NHC}(\text{NH})$ -heteroarilo, $-\text{NHC}(\text{NH})$ -heterocicloalquilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -arilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{S}(\text{O})$ -arilo, $-\text{S}(\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{S}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -

arilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -heteroarilo, $-\text{SO}_2\text{NH}$ - heterocicloalquilo, $-\text{NHSO}_2\text{C}_1\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{NHSO}_2\text{C}_2\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{NHSO}_2\text{C}_3\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{NHSO}_2$ -arilo, $-\text{NHSO}_2$ -heteroarilo, $-\text{NHSO}_2$ -heterocicloalquilo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, -arilo, -arilalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, $-\text{C}_3\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, $-\text{SH}$, $-\text{S-C}_1\text{C}_{12}$ -alquilo, $-\text{S-C}_2\text{C}_8$ -alquenilo, $-\text{S-C}_2\text{C}_8$ -alquinilo, $-\text{S-C}_3\text{C}_{12}$ -cicloalquilo, $-\text{S}$ -arilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heterocicloalquilo, o metiltio-metilo. Se entiende que los arilos, heteroarilos, alquilos, cicloalquilos y similares pueden sustituirse adicionalmente.

El término “halo” o halógeno” solo o como parte de otro sustituyente, como se usa en la presente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “opcionalmente sustituido”, como se usa en la presente, se refiere a que el grupo referenciado puede estar sustituido o no. En una modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con cero sustituyentes, es decir, el grupo referenciado no está sustituido. En otra modalidad, el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con uno o más grupos adicionales individualmente y se selecciona independientemente de los grupos descritos en la presente.

El término “hidrógeno” incluye hidrógeno y deuterio. Además, la mención de un átomo incluye otros isótopos de ese átomo siempre que el compuesto resultante sea farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, los compuestos de cada fórmula en la presente se definen para incluir compuestos marcados isotópicamente. Un “compuesto marcado isotópicamente” es un compuesto en el que al menos una posición atómica está enriquecida en un isótopo específico del elemento designado a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de ese isótopo. Por ejemplo, una o más posiciones de átomos de hidrógeno en un compuesto pueden estar enriquecidas con deuterio a un nivel que es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio, por ejemplo, enriquecimiento a un nivel de al menos 1 %, preferentemente al menos 20 % o al menos 50 %. Un compuesto deuterado de este tipo puede, por ejemplo, metabolizarse más lentamente que su análogo no deuterado, y por lo tanto muestra una vida media más larga cuando se administra a un sujeto. Dichos compuestos pueden sintetizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el empleo de materiales de partida deuterados. A menos que se indique lo contrario, los compuestos marcados isotópicamente son farmacéuticamente aceptables.

El término “grupo activante de hidroxilo”, como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por activar un grupo hidroxilo de manera que salga durante los procedimientos de síntesis tal como en una reacción de sustitución o de eliminación. Los

ejemplos de un grupo activante de hidroxilo incluyen, pero sin limitarse a, mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato y similares.

El término “hidroxilo activado”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo activado con un grupo activante de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye grupos mesilato, tosilato, triflato, *p*-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

El término “grupo protector de hidroxilo” como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de hidroxilo como se describe en la presente puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, terc-butoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, *t*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, alilo, bencilo, trifenil-metil (tritulo), metoximetilo, metiltiométilo, benciloximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, metanosulfonilo, trimetilsililo, triisopropilsililo y similares.

El término “hidroxilo protegido”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector de hidroxilo, como se definió anteriormente, que incluye grupos benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, metoximetilo, por ejemplo.

El término “grupo hidroxil profármaco”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo proporción que se conoce en la técnica por cambiar las propiedades fisicoquímicas, y por tanto las propiedades biológicas de un fármaco original de una manera transitoria mediante el cubrimiento o enmascaramiento del grupo hidroxilo. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis, el grupo hidroxil profármaco como se describe en la presente debe ser capaz de revertir al grupo hidroxilo *in vivo*. Los grupos hidroxil profármacos como se conocen en la técnica se describen en general en Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; volumen 53), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1992) y en “Prodrugs of Alcohols and Phenols” por S. S. Dhareshwar y V. J. Stella, en Prodrugs Challenges and Rewards Parte-2, (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects), editado por V. J. Stella, y otros, Springer y AAPSPress, 2007, pp 31-99.

El término “grupo protector de amino”, como se usa en la presente, se refiere a una porción química lábil que se conoce en la técnica por proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Después de dicho(s) procedimiento(s) de síntesis el grupo protector de amino como se describe en la presente puede eliminarse selectivamente. Los grupos protectores amino como se conocen en la técnica se describen en general en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

El término “amino protegido”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino protegido con un grupo protector de amino como se definió anteriormente.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos de origen natural y sintético α , β , γ , o δ , e incluye pero no se limita a, aminoácidos encontrados en proteínas o intermediarios en el metabolismo de aminoácidos o proteínas, *es decir* glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, citrulina, arginina e histidina. En determinadas modalidades, el aminoácido está en la configuración L. En determinadas modalidades, el aminoácido está en la configuración D. En determinadas modalidades, el aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente, en donde el aminoácido es un residuo seleccionado del grupo que consiste en alanilo, valinilo, leucinilo, isoleuccinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleuccinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptofanilo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutaroilo, β -lisinilo, β -argininilo y β -histidinilo.

El término "derivado de aminoácido" se refiere a un grupo derivable de un aminoácido de origen natural o no natural, como se describe y ejemplifica en la presente. Los derivados de aminoácidos son evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, derivados de ésteres, aminoalcoholes, aminoaldehídos, aminolactonas, y N-metilo de aminoácidos de origen natural y no natural. En una modalidad, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente, en donde el sustituyente es $-NR^u-G(S_c)-C(O)-Q^1$, en donde Q^1 es $-SR^v$, $-NR^vR^v$ o alcoxilo, R^v es hidrógeno o alquilo, S_c es una cadena lateral de un aminoácido de origen natural o no natural, G es C_1-C_2 alquilo, y R^u es hidrógeno; o R^u y S_c se toman junto con los

átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros. En una modalidad, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente, en donde el sustituyente es $-O-C(O)-G(S_c)-NH-Q^2$, en donde Q^2 es hidrógeno o alcoxilo, S_c es una cadena lateral de un aminoácido de origen natural o no natural y G es C_1-C_2 alquilo. En

5 determinadas modalidades, Q^2 y S_c se toman junto con los átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros. En determinadas modalidades, G es un metileno opcionalmente sustituido y S_c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, carboxilalquilo, heteroarilalquilo, aminoalquilo, hidroxilalquilo, aminoiminoaminoalquilo, aminocarbonilalquilo, sulfanilalquilo, carbamoilalquilo,

10 alquilsulfanilalquilo e hidroxilarilalquilo. En una modalidad, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración D. En una modalidad, un derivado de aminoácido se proporciona como un sustituyente de un compuesto descrito en la presente, en donde el derivado de aminoácido está en la configuración L.

15 El término "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos de cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tal como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

20 El término "disolvente aprótico," como se usa en la presente, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad de protones, es decir, que no actúa como un donante de protones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tal como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, y similares, compuestos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-

25 metilpirrolidinona, y éteres como el éter dietílico, éter bis-metoximetílico. Dichos compuestos se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de estos para compuestos y condiciones de la reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de los disolventes

30 apróticos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta ed., editado por John A. Riddick y otros, Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

El término “disolvente prótico”, como se usa en la presente, se refiere a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares. Tales disolventes se conocen bien por los expertos en la técnica, y será obvio para los expertos en la técnica que disolventes individuales o mezclas de estos pueden preferirse para compuestos y condiciones de la reacción específicos, en dependencia de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos y los intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Otros análisis de disolventes protogénicos pueden encontrarse en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4ta ed., editado por John A. Riddick y otros, Vol. II, en Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su producción y que mantiene la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en la presente (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización. Como puede apreciar el experto, otros métodos para sintetizar los compuestos de la fórmula en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternos para producir los compuestos deseados. Las transformaciones químicas de síntesis y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en la presente se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2^{da} Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de estos.

El término “sujeto”, como se usa en la presente, se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Con mayor preferencia, el mamífero es un ser humano. Un sujeto se refiere además, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, ganado, cerdos, conejillos de India, peces, aves y similares.

Los compuestos de esta invención pueden modificarse mediante la unión de grupos funcionales adecuados para aumentar propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir las que aumentan la penetración biológica a un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumento de la disponibilidad oral, aumento de la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteración del metabolismo y alteración de la tasa de excreción.

Los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto dan lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)– o (S)–, o como (D)– o (L)– para los aminoácidos.

La presente invención está destinada a incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos anteriormente, o mediante la resolución de las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en presencia de un agente de resolución, mediante cromatografía o mediante cristalización repetida o mediante alguna combinación de estas técnicas que conocen los expertos en la técnica. Otros detalles relacionados con las resoluciones pueden encontrarse en Jacques, y otros, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, está destinado que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z* o isómeros *cis* y *trans*. De manera similar, se pretende que se incluyan además todas las formas tautoméricas. Los tautómeros pueden ser cíclicos o acíclicos. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en la presente se selecciona solo por conveniencia y no está destinada a designar una configuración particular a menos que el texto así lo indique; por lo tanto un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-heteroátomo representado arbitrariamente en la presente como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir además en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debido a una rotación restringida alrededor de un simple enlace asimétrico, por ejemplo debido a un obstáculo estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de estos.

Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable," se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y *otros* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1–19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o separadamente mediante la reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales por adición de ácido no tóxicas que son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentano–propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*–toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como se usa en la presente, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto de origen o una sal de este. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico y alcanodioico, en los cuales cada porción alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen,

pero no se limitan a, ésteres de ácidos C₁–C₆–alcanoicos, tal como ésteres de acetato, propionato, butirato y pivalato.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente, el término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo, sólido, semisólido o líquido, no tóxico o inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como
10 portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tal como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de
15 maíz y aceite de soja; glicoles como propilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento,
20 edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del técnico formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente mediante administración oral o administración por inyección.

25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional, no tóxico, farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa,
30 intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificadores como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir, además, adyuvantes como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse son agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. Por tanto la tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se producen mediante la formación de

matrices microencapsulantes del fármaco en polímeros biodegradables tal como poliláctido–poliglicólido. Dependiendo de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan mediante el atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mediante mezclado de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) rellenos o extensores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tal como agar–agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, además, agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, pastillas recubiertas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y capas tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición que ellas liberan el o los

ingredientes activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del sistema intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios según pueda requerirse. Dentro del alcance de esta invención también se contemplan la formulación oftálmica, gotas para los oídos, ungüentos para los ojos, polvos y soluciones.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes como grasas animal y vegetal, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tal como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales tal como clorofluorohidrocarbonos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden obtenerse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse al proporcionar una membrana que controla la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante la administración directa por ejemplo, la inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo que se preparan para la práctica de la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe después de la inhalación y hacia los bronquios y alveolos de los pulmones. La administración de compuestos terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol, se conoce en la técnica (véase, por ejemplo la patente de EE.UU. núm. 5,767,068 de Van Devanter y

otros, patente de EE.UU. núm. 5,508,269 de Smith y *otros*, y documento WO 98/43650 de Montgomery, todos los cuales se incorporan en la presente como referencia).

ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Una cantidad o dosis inhibitoria de los compuestos de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las cantidades o dosis inhibitorias variarán además en dependencia de la vía de administración, así como de la posibilidad de cointilización con otros agentes.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente invención, las infecciones virales, las afecciones se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano u otro animal mediante la administración al paciente de una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la invención, en cantidades tales y durante un tiempo tal según sea necesario para lograr el resultado deseado.

Por una "cantidad con eficacia terapéutica" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o siente el efecto). Una cantidad eficaz del compuesto descrito anteriormente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis efectivas también variarán en dependencia de la vía de administración, así como la posibilidad de cointilización con otros agentes. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel específico de dosis con eficacia terapéutica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención que se administran a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas pueden ser en cantidades, por ejemplo, de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis

únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para obtener la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del (de los) compuesto(s) de esta invención por día en dosis única o múltiples.

Los compuestos de la presente invención descritos en la presente pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o mediante inhalación, con una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco en particular. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con excipientes o portadores farmacéuticos para producir una única forma de dosificación variará en dependencia del huésped tratado y el modo de administración en particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones pueden contener de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % del compuesto activo.

Pueden requerirse dosis menores o mayores que las mencionadas anteriormente. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico responsable.

Tras la mejora de una afección del paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene la afección mejorada cuando los síntomas se han aliviado al nivel

deseado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de la fórmula descrita en la presente y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el

5 compuesto como el agente adicional deben estar presentes a los niveles de dosificación entre aproximadamente 1 y 100 %, y con mayor preferencia entre aproximadamente 5 y 95 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse separadamente, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de esta invención. Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de
10 dosificación única, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una sola composición. Dichos “agentes terapéuticos o profilácticos adicionales” incluyen pero sin limitarse a, terapias inmunitarias (p. ej. interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios como corticosteroides o AINE, broncodilatadores como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos,
15 antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo N-acetilcisteína), agonistas de citocinas, antagonistas de citocinas, tensoactivos pulmonares y/o agentes antimicrobianos y antivirales (por ejemplo ribavirina y amantidina). Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse, además, en combinación con la terapia génica de reemplazo.

20 Terapia de combinación y alternancia para HBV

Se ha reconocido que las variantes de HIV, HBV y HCV resistentes a fármacos pueden emerger después de un tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos se produce más típicamente por la mutación de un gen que codifica una proteína tal como una enzima que se usa en la replicación viral, y más típicamente en el caso del HIV, la transcriptasa inversa, proteasa o
25 ADN polimerasa, y en el caso de HBV, la ADN polimerasa, o en el caso del HCV, la ARN polimerasa, proteasa o helicasa. Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra una infección por HIV puede prolongarse, aumentarse, o restablecerse mediante la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás tercer compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la provocada por el fármaco principal.

30 Los compuestos pueden usarse para las combinaciones y se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de HBV polimerasa, interferón, moduladores de TLR como agonistas de TLR-7 o agonistas de TLR-9, vacunas terapéuticas, activador inmunitario de determinados sensores de ARN

celulares virales, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, distinto modulador del ensamblaje de la cápsida, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y combinación de estos. Alternativamente, la farmacocinética, la biodistribución, u otro parámetro del fármaco puede alterarse por dicha terapia de combinación o alternancia. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque induce múltiples estresores simultáneos sobre el virus.

Los compuestos preferidos para la terapia de combinación o alternancia para el tratamiento de HBV incluyen 3TC, FTC, L-FMAU, interferón, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina (L-dT), valtorcitabina (3'-valinil L-dC), β -D-dioxolanil-guanina (DXG), β -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), y β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), famciclovir, penciclovir, lobucavir, ganciclovir, y ribavirina.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Abreviaturas

Las abreviaturas que pueden usarse en las descripciones del esquema y los ejemplos que le continúan son: Ac por acetilo; AcOH por ácido acético; AIBN por azobisisobutironitrilo; BINAP por 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc₂O por di-*terc*-butil-dicarbonato; Boc por *t*-butoxicarbonilo; Bpoc por 1-metil-1-(4-bifenilil)etil carbonilo; Bz por benzoilo; Bn por bencilo; BocNHOH por *terc*-butil N-hidroxycarbamato; *t*-BuOK por *terc*-butóxido de potasio; Bu₃SnH por hidruro de tributilestaño; BOP por (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato; salmuera para la solución de cloruro de sodio en agua; BSA por N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida; CDI por carbonildiimidazol; CH₂Cl₂ por diclorometano; CH₃ por metilo; CH₃CN por acetonitrilo; Cs₂CO₃ por carbonato de cesio; CuCl por cloruro de cobre (I); CuI por yoduro de cobre (I); dba por dibenciliden acetona; dppb por difenilfosfinobutano; DBU por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; DCC por N,N'-diciclohexil-carbodiimida; DEAD por dietilazodicarboxilato; DIAD por diisopropil azodicarboxilato; DIPEA o (i-Pr)₂EtN por N,N'-diisopropiletil amina; periodinano de Dess-Martin por 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona; DMAP por 4-dimetilamino-piridina; DME por 1,2-dimetoxietano; DMF por N,N-dimetilformamida; DMSO por dimetil sulfóxido; DMT por di(*p*-metoxifenil)-fenilmetilo o dimetoxitritilo; DPPA por difenilfosforil azida; EDC por N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; EDC HCl por

hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; EtOAc por acetato de etilo; EtOH por etanol; Et₂O por éter dietílico; HATU por O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato; HCl por cloruro de hidrógeno; HOBT por 1-hidroxibenzotriazol; K₂CO₃ por carbonato de potasio; *n*-BuLi por *n*-butil litio; *i*-BuLi por *i*-butil litio; *t*-BuLi por *t*-butil litio; PhLi por fenil litio; LDA por diisopropilamida de litio; LiTMP por 2,2,6,6-tetrametil-piperidinato de litio; MeOH por metanol; Mg por magnesio; MOM por metoximetilo; Ms por mesilo o -SO₂-CH₃; Ms₂O por anhídrido metanosulfónico o mesilo-anhídrido; MTBE por *t*-butil metil éter; NaN(TMS)₂ por bis(trimetilsililo)amida de sodio; NaCl por cloruro de sodio; NaH por hidruro de sodio; NaHCO₃ por bicarbonato de sodio o hidrógeno carbonato de sodio; Na₂CO₃ por carbonato de sodio; NaOH por hidróxido de sodio; Na₂SO₄ por sulfato de sodio; NaHSO₃ por bisulfito de sodio o hidrógeno sulfito de sodio; Na₂S₂O₃ por tiosulfato de sodio; NH₂NH₂ por hidrazina; NH₄HCO₃ por bicarbonato de amonio; NH₄Cl por cloruro de amonio; NMO por N-óxido de N-metil-morfolina; NaIO₄ por peryodato de sodio; Ni por níquel; NSFI por N-fluorobenceno-sulfonimida; OH por hidroxilo; OsO₄ por tetróxido de osmio; PTSA por ácido *p*-toluenosulfónico; PPTS por *p*-toluenosulfonato de piridinio; TBAF por fluoruro de tetrabutilamonio; TEA o Et₃N por trietilamina; TES por trietilsililo; TESCl por cloruro de trietilsililo; TESOTf por trifluoro-metanosulfonato de trietilsililo; TFA por ácido trifluoroacético; THF por tetrahydro-furano; TMEDA por N,N,N',N'-tetrametiletileno-diamina; TPP o PPh₃ por trifenil-fosfina; Troc por 2,2,2-tricloroetil carbonilo; Ts por tosilo o -SO₂-C₆H₄CH₃; Ts₂O por anhídrido tolilsulfónico o tosilo-anhídrido; TsOH por ácido *p*-tolilsulfónico; Pd por paladio; Ph por fenilo; POPd por dihidrógeno diclorobis(di-terc-butilfosfinito-κP)paladato(II); Pd₂(dba)₃ por tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0); Pd(PPh₃)₄ por tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0); PdCl₂(PPh₃)₂ por trans-diclorobis-(trifenilfosfina)paladio (II); Pt por platino; Rh por rodio; rt por temperatura ambiente; Ru por rutenio; TBS por *tert*-butil dimetilsililo; TMS por trimetilsililo; o TMSCl por cloruro de trimetilsililo.

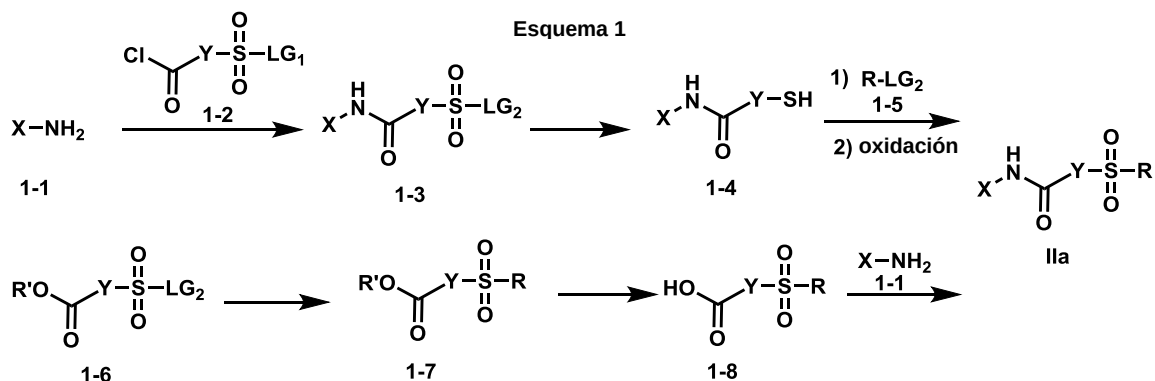
Métodos de síntesis

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor junto con los siguientes esquemas de síntesis que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Estos esquemas tienen un propósito ilustrativo, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los disolventes, reactivos o condiciones de la reacción equivalentes, similares, o adecuados pueden sustituirse por los disolventes, reactivos, o condiciones de la reacción en particular descritos en la presente sin apartarse del alcance general del método de síntesis.

Los compuestos de la fórmula **I** pueden prepararse por medio de numerosas rutas de síntesis diferentes a partir de una variedad de precursores de fenilo, heteroarilo opcionalmente sustituidos, o arilo o heteroarilo bicíclicos fusionados mediante el uso de las transformaciones químicas que conocen los expertos en la técnica. Estratégicamente, un compuesto de fórmula **I** puede construirse para formar el grupo sulfonilo en el extremo derecho seguido por la formación de un grupo A en el extremo izquierdo. Alternativamente, un compuesto de fórmula **I** puede construirse para formar el grupo A en el extremo izquierdo seguido por la formación de un grupo sulfonilo en el extremo derecho. La preparación de sulfonas puede llevarse a cabo mediante la oxidación de sulfuro (revisado por K. Schank, *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Wiley, Nueva York, 1988, Cap.7) o la alquilación/arilación de una especie de azufre de baja valencia como las sales de sulfinato (revisado por G. Liu, C. Fan, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 1592). Un sulfuro puede sintetizarse a partir de un precursor tiol por medio de una sustitución nucleofílica a un haluro orgánico o éster de sulfonato, o una adición nucleofílica a un epóxido, aziridina, o sustrato insaturado (revisado por G. Solladie, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Vol 6, 133), o una adición de radical de tiol a un sustrato insaturado. Se puede acceder a una sal de sulfinato ya sea mediante reducción de un haluro de sulfonilo (revisado por Schubart, R. *Sulfinic Acids and Derivatives*, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000, 677) o mediante una reacción catalizada por un metal de transición de haluro de arilo o heteroarilo (A. Shavnya, S. S. Coffey, A. C. Smith, V. Mascitti, *Org. Lett.*, 2013, 15, 6226) o ácido borónico (A. Shavnya, K. D. Hesp, V. Mascitti, A. C. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 13571) con metabisulfito de potasio. Un compuesto de sulfona puede funcionalizarse adicionalmente por desprotonación con una base fuerte seguido por una reacción del anión resultante con un electrófilo tal como un haluro orgánico, aldehído, cetona, reactivo de halogenación electrofílica, o un sustrato insaturado tal como un aceptor de adición de Michael; una sulfona terciaria puede prepararse a partir de una sulfona primaria a través de una desprotonación secuencial en dos etapas y reacción nucleofílica aniónica. Un enlace amida puede formarse por la reacción de un haluro o anhídrido ácido con una amina o mediante el acoplamiento directo de un ácido carboxílico con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, o HATU.

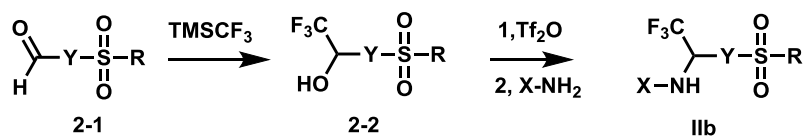
Como se ilustra en el esquema 1, en donde X, Y y R son como se definieron previamente; LG₁, LG₂ en cada aparición son grupos salientes y cada uno se selecciona independientemente de halógeno, tosilato, mesilato y triflato. En un enfoque, una aril o heteroaril amina opcionalmente sustituida **1-1** puede reaccionar selectivamente con diversos cloruro de ácido **1-2** en un disolvente tal como pero

sin limitarse a tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de estos, opcionalmente en presencia de una base tal como pero sin limitarse a trietilamina, DIPEA, o piridina, para proporcionar una variedad de intermediarios amida **1-3**. **1-3** se trata después con un reactivo reductor tal como pero sin limitarse a trifenilfosfina, SnCl₂, Sn/HCl, Zn/HCl, o Pd/HCOOH, para proporcionar un intermediario tiol **1-4**, que reacciona con el intermediario **1-5** mediante una forma de desplazamiento nucleofílico opcionalmente en presencia de una base tal como pero sin limitarse a carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina o DIPEA para producir un intermediario sulfuro que se transforma en un compuesto de Fórmula **IIa** en un disolvente adecuado en presencia de un reactivo oxidativo tal como pero sin limitarse a peróxido de hidrógeno, ácido meta-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico o peróxido de terc-butilo. Alternativamente, el éster carboxílico **1-6** es convertido a un intermediario de sulfona **1-7** mediante el uso de una química similar a la descrita anteriormente o mediante sustitución nucleofílica con un agente organometálico (R-M, en donde M es una especie de Mg o Zn). **1-7** puede saponificarse con una base, tal como pero sin limitarse a hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, para producir el ácido carboxílico **1-8**. El ácido **1-8** puede reaccionar con la amina **1-1** en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como pero sin limitarse a DCC, EDC, o HATU, en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base tal como pero sin limitarse a trietilamina, DIPEA, o piridina, para producir el compuesto de Fórmula **IIa**.



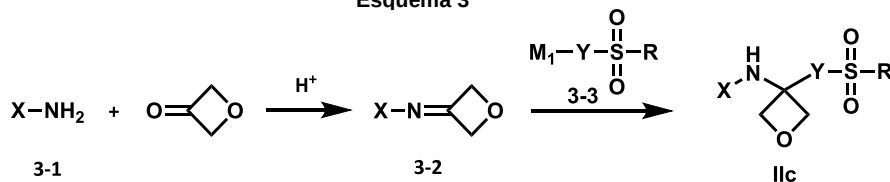
La preparación del compuesto de Fórmula **IIb** se describe más adelante en el esquema 2. Un aldehído **2-1** reacciona con TMSCF₃ para producir un alcohol trifluoroetílico **2-2**, que es convertido a un triflato mediante la reacción con Tf₂O en presencia de una base tal como DIPEA, seguido por el desplazamiento con una amina X-NH₂ para producir el compuesto de Fórmula **IIb**.

Esquema 2



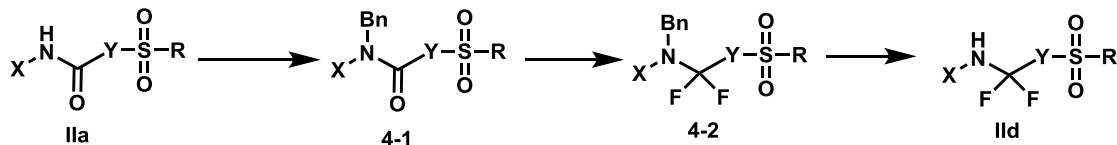
La síntesis del compuesto de Fórmula **IIc** que contiene una porción aminooxetanilo se ejemplifica en el esquema 3. Una arilamina o heteroarilamina **3-1** se condensa con oxetan-3-ona en presencia de un ácido tal como ácido acético o p-TsA para producir la imina **3-2**, que se trata con un nucleofílico **3-3**, en donde M_1 es una especie organometálica que incluye pero sin limitarse a la relacionada con la porción de ácido borónico/éster, organoestaño, organozinc, organolitio, u organomagnesio, para producir un compuesto de fórmula **IIc**.

Esquema 3



Como se muestra en el esquema 4, el compuesto de Fórmula **IIId** puede prepararse a partir del compuesto de fórmula **IIa**. **IIa** puede reaccionar con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como pero sin limitarse a NaH o LDA, para producir el compuesto **4-1**, que es convertido a un compuesto **4-2** mediante la reacción con cloruro de oxalilo, seguido de tratamiento con un reactivo fluorante tal como pero sin limitarse a DAST, SF_4 o $\text{Et}_3\text{N-HF}$. El compuesto **4-2** puede tratarse con gas hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como pero sin limitarse a Pd/C, PtO_2 , o $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, para producir un compuesto de Fórmula **IIId**.

Esquema 4



Se apreciará que, con una manipulación adecuada y con protección de toda funcionalidad química, la síntesis de los compuestos de Fórmula I se logra mediante métodos análogos a los anteriores y a los descritos en la sección experimental. Los grupos protectores adecuados pueden encontrarse, pero no se restringen a, los encontrados en T W Greene y P G M Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ra Ed (1999), J Wiley and Sons.

Todas las referencias citadas en la presente, ya sea en forma impresa, electrónica, medios de almacenamiento legibles por computadora u otra forma, se incorporan expresamente como

referencia en su totalidad, que incluyen pero sin limitarse a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, sitios web de internet, bases de datos, patentes y publicaciones de patentes.

Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

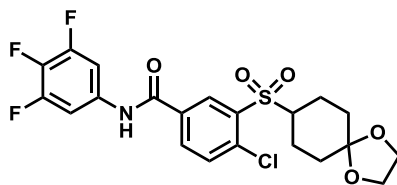
Aunque la invención se ha descrito con respecto a diversas modalidades preferidas, no se pretende limitarla a ellas, sino que más bien los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones en ellas que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes ejemplos, que se destinan solo como una ilustración y no son limitantes del alcance de la invención.

Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1



Etapla 1a. Una mezcla de ácido 4-cloro-3-(clorosulfonil)-benzoico (0.86 g, 3.4 mmol) en SOCl_2 (5.0 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. Se concentró para obtener el producto crudo deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 1b. El compuesto de la Etapa 1a (0.91 g, 3.3 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (0.49 g, 3.3 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 90 °C durante toda la noche. Se concentró para obtener el compuesto deseado crudo, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

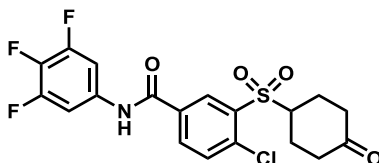
Etapla 1b. El compuesto de la Etapa 1b (0.89 g, 2.3 mmol) y trifenilfosfina (3.4 g, 13 mmol) en tolueno (12 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se

sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.49 g, 71 %). ESI-MS m/z = 316.0, 318.0 $[M-H]^-$.

Etapla 1b. A una mezcla del compuesto de la Etapa 1c (0.49 g, 1.5 mmol) y carbonato de potasio (0.43 g, 3.1 mmol) en DMF (7.0 ml) a temperatura ambiente se añadió 8-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]-
5 decano (0.62 g, 2.3 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.63 g, 89 %). ESI-MS m/z = 456.1, 458.1 $[M-H]^-$.

Etapla 1e. Una mezcla del compuesto de la Etapa 1d (0.63 g, 1.4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se trató con mCPBA (0.92 g al 77 %, 4.2 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado, $Na_2S_2O_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.56 g, 83 %). ESI-MS
15 m/z = 488.05, 490.05 $[M-H]$.

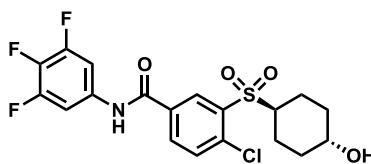
Ejemplo 2



Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 1e (0.56 g, 1.1 mmol) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl acuoso 3 N (3.5 ml, 10.5 mmol) a 50 °C durante 30 minutos.

20 Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.41 g, 80 %). ESI-MS m/z = 444.06, 446.06 $[M-H]^-$.

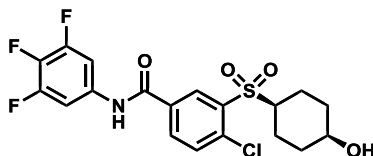
Ejemplo 3



25 A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 2 (0.32 g, 0.72 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (0.041 g, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se

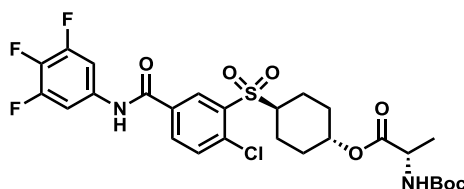
inactivó con solución de NH_4Cl acuosa, y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.21 g, 65 %). ESI-MS $m/z = 446.08, 448.08$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Ejemplo 4



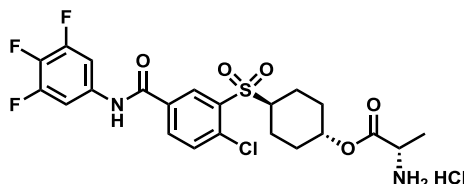
El compuesto del título (0.068 g, 21 %) se aisló de la reacción del ejemplo 3. ESI-MS $m/z = 446.08, 448.08$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 5



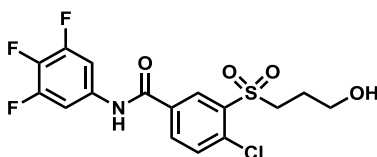
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 3 (0.10 g, 0.23 mmol) y (*t*-butoxicarbonil)-L-alanina (0.066 g, 0.35 mmol) en DCM (6.0 ml) y DMF (0.50 ml) se trató con EDC (0.056 g, 0.29 mmol) y DMAP (0.057 g, 0.46 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche antes de diluirse con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el producto del título (0.14 g, 95 %). ESI-MS $m/z = 617.16, 619.16$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 6



El compuesto del Ejemplo 5 (0.11 g, 0.17 mmol) se trató con HCl en dioxano (4 N, 2.0 ml) a 0°C . Después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 30 min. Los compuestos volátiles se eliminaron para obtener el compuesto del título como sal de HCl (90 mg, 93 %). ESI-MS $m/z = 519.17, 521.17$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

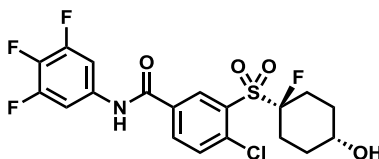
Ejemplo 7



Etapa 7a. Una solución del compuesto de la Etapa 1c (0.14 g, 0.44 mmol) en DMF se trató con *i*Pr₂NEt (0.23 g, 1.8 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (0.15 g, 1.1 mmol) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera. Las fases orgánicas se
5 secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.14 g, 85 %). ESI-MS *m/z* = 376.0 [M+H]⁺.

Etapa 7b. Una mezcla del compuesto de la Etapa 7a (87 mg, 0.23 mmol) en DCM/MeCN (2:1, 11 ml) a temperatura ambiente se trató con *m*CPBA (77 % p/p, 0.16 g, 0.70 mmol) a temperatura
10 ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂S₂O₃ y salmuera. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el producto del título (70 mg, 74 %). ESI-MS *m/z* = 408.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 8



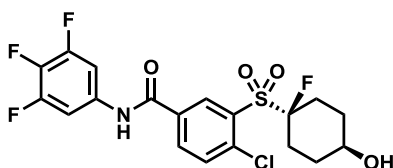
Etapa 8a. A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 3 (0.15 g, 0.34 mmol) e imidazol (0.057 g, 0.84 mmol) en DMF (3.0 ml) a temperatura ambiente se añadió TBSCl (0.06 g, 0.40 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El
20 producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.15 g, 79 %). ESI-MS *m/z* = 560.13, 562.13 [M-H]⁺.

Etapa 8b. A una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 8a (0.070 g, 0.12 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C se añadió LDA (1 M en THF/hexanos, 0.31 ml, 0.31 mmol). Después de 30 min, se añadió *N*-fluorobencenosulfonimida (0.049 g, 0.16 mmol) en THF (1 ml). Se calentó hasta -10 °C durante
25 1 h y se inactivó con NH₄Cl acuoso. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice,

hexanos/EtOAc) para obtener una mezcla de dos diastereómeros (0.049 g, 68 %). ESI-MS m/z = 578.13, 580.12 $[M-H]^-$.

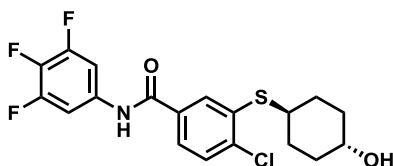
Etapla 8c. Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 8b (0.039 g, 0.067 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con HCl concentrado (5 gotas) a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.012 g, 30 %). ESI-MS m/z = 464.03, 466.03 $[M-H]^-$.

Ejemplo 9



El compuesto del título (0.006 g, 15 %) se aisló a partir de la etapa 8c. ESI-MS m/z = 464.03, 466.03 $[M-H]^-$.

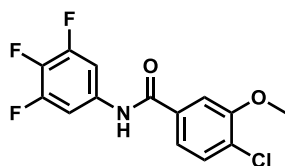
Ejemplo 10



Etapla 10a. Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 1c (0.79 g, 2.5 mmol) y *trans*-1-*terc*-butildimetilsilil-oxi-4-yodo-ciclohexano (1.1 g, 3.25 mmol) en DMF (10 ml) se trató con carbonato de potasio (0.69 g, 5.0 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.33 g, 56 %). ESI-MS m/z = 528.15, 530.14 $[M-H]^-$.

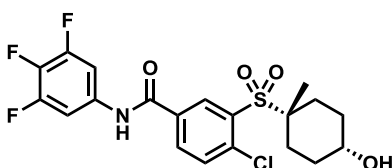
Etapla 10b. Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 10a (0.033 g, 0.062 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C se trató con HCl concentrado (5 gotas) a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.025 g, 97 %). ESI-MS m/z = 414.06, 416.05 $[M-H]^-$.

Ejemplo 14



A una solución agitada de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico (500 mg, 2.68 mmol), 3,4,5-trifluoroanilina (591 mg, 4.02 mmol) y HATU (1172 mg, 3.08 mmol) en DMF (3.0 ml) y DCM (15.00 ml) se añadió DIPEA (1.404 ml, 8.04 mmol) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 3h antes de diluirse con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para obtener el compuesto del título (Rendimiento: 66 %). ESI-MS m/z = 314.07, 316.02 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.75 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).

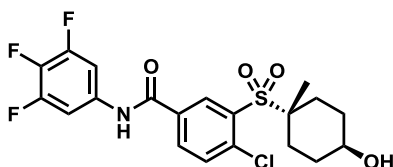
Ejemplo 16



Etapa 16a. A una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 8a (0.12 g, 0.22 mmol) en THF (3 ml) a –78 °C se añadió LDA (1 M en THF/hexanos, 0.55 ml, 0.55 mmol). Después de 30 min, se añadió MeI (0.039 g, 0.28 mmol) en THF (1 ml) y se calentó hasta –10 °C durante 1 h. Se inactivó con NH_4Cl acuoso. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener los compuestos deseados como una mezcla de diastereómeros (0.089 g, 70 %). ESI-MS m/z = 578.13, 580.12 $[M-H]^-$.

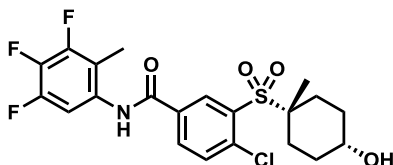
Etapa 16b. Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 16a (0.089 g, 0.15 mmol) en MeOH (4 ml) a 0 °C se trató con HCl concentrado (5 gotas) a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) y se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (0.014 g, 20 %). ESI-MS m/z = 460.07, 462.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 17



El compuesto del título (0.025 g, 35 %) se aisló a partir de la etapa 16b. ESI-MS m/z = 460.06, 462.06 $[M-H]^-$.

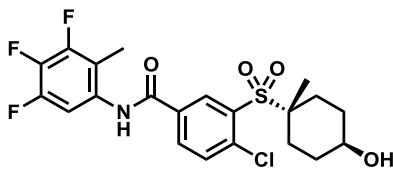
Ejemplo 18



5

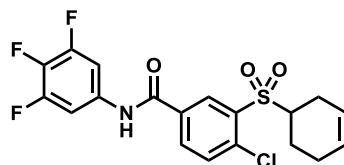
El compuesto del título (0.007 g, 9.5 %) se aisló a partir de la etapa 16b. ESI-MS m/z = 474.07, 476.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 19



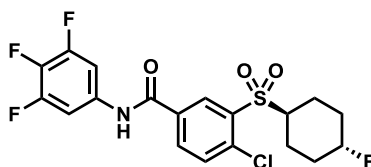
10 El compuesto del título (0.009 g, 12 %) se aisló a partir de la etapa 16b. ESI-MS m/z = 474.08, 476.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 20



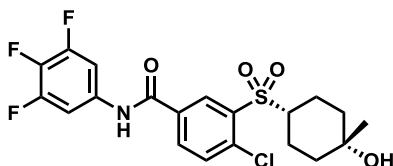
15 Una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 4 (0.032 g, 0.071 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se trató con DAST (81 mg, 0.50 mmol) a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.0098 g, 32 %). ESI-MS m/z = 428.03 430.03 $[M-H]^-$.

20 Ejemplo 21



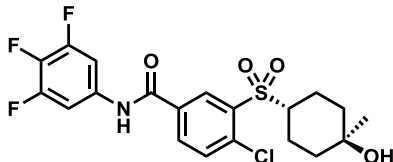
El compuesto (0.0038 g, 12 %) se aisló en el ejemplo 20. ESI-MS m/z = 448.04, 450.04 $[M-H]^-$.

Ejemplo 22



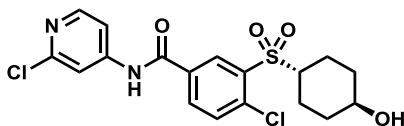
- 5 En una solución agitada del compuesto del Ejemplo 2 (0.045 g, 0.10 mmol) en THF (2.5 ml) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0.13 ml, 0.40 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl acuoso. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.082 g, 18 %). ESI-
- 10 MS m/z = 460.06, 462.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 23



El compuesto del título se aisló en el ejemplo 22 (0.018 g, 39 %) ESI-MS m/z = 460.06, 462.06 $[M-H]^-$.

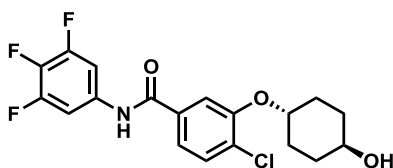
15 Ejemplo 24



- Etapla 24a.** Una solución agitada de metil 3-((trans-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-sulfonil)-4-clorobenzoato (20.0 mg, 0.045 mmol) y 2-cloropiridin-4-amina (17.2 mg, 0.134 mmol) en tolueno (0.8 ml) se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0.067 ml, 0.134 mmol) a temperatura
- 20 ambiente. Después se agitó a 90 °C durante 2 h. Se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución acuosa de sal de Rochelle saturada (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 24b. A una solución agitada del compuesto de la etapa 24a (0.134 mmol como máximo) en MeOH (2 ml) se añadió HCl (4 N en agua, 0.2 ml) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirse con EtOAc (20 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, MeOH–DCM) para obtener el compuesto deseado (79 %). ESI–MS m/z = 411.09, 413.06 [M–H][–].
1H NMR (400 MHz, Metanol–d₄) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 – 8.21 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 3.57 (qt, J = 10.8, 3.9 Hz, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 4H), 1.71 (qd, J = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H).

Ejemplo 25

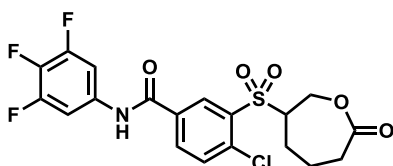


Etapla 25a. A una solución agitada del compuesto del ejemplo 14 (105 mg, 0.333 mmol) en DCM (5.00 ml) se añadió BBr₃ (0.499 ml, 0.499 mmol) a 0 °C. Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió BBr₃ adicional (1.5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió hielo (10 g). Se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI–MS m/z = 300.02, 302.00 [M–H][–].

Etapla 25b. A una solución agitada de trifenilfosfina (54.3 mg, 0.207 mmol) y *cis*–4–((terc–butildimetilsilil)oxi)ciclohexan–1–ol (38.2 mg, 0.166 mmol) en THF (2.00 ml) se añadió DIAD (0.032 ml, 0.166 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió 4–cloro–3–hidroxi–N–(3,4,5–trifluorofenil)benzamida (25 mg, 0.083 mmol) a la mezcla. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió después trifenilfosfina adicional (54.3 mg, 0.207 mmol), DIAD (0.032 ml, 0.166 mmol) y *cis*–4–((terc–butildimetilsilil)oxi)ciclohexan–1–ol (38.2 mg, 0.166 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ISCO (eluyente: 0→60 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto deseado (84 %). ESI–MS m/z = 512.23, 514.17 [M–H][–].

Etapla 25c. A una solución agitada del compuesto de la etapa 25b (26 mg, 0.051 mmol en MeOH (2.00 ml) se añadió HCl acuoso (4.0 M, 0.05 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc–hexanos) para
5 obtener el compuesto del título (79 %). ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 4.56 (tt, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.78 (tt, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H). ESI–MS *m/z* = 398.11, 400.08 [*M*–H][–].

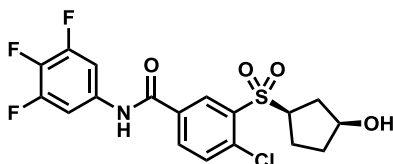
Ejemplo 30



Etapla 30a. En una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (30 mg, 0.095 mmol) en MeOH (1.0 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (40 μL, 0.28 mmol) y ciclohex–2–en–1–ona (18 mg, 0.19 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco
15 (35 mg, 89 %), ESIMS *m/z* = 414.06, 416.06 [*M*+H]⁺.

Etapla 30b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 30a (35 mg, 0.084 mmol) en CH₂Cl₂ (4.2 ml) a temperatura ambiente se trató con *m*CPBA (pureza: 77 % p/p, 76 mg, 0.34 mmol) durante toda la noche. Se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado acuoso. Después de 10 minutos, se diluyó y se extrajo con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron
20 sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (acetona/hexanos) para obtener el producto del título como un sólido blanco (10 mg, 26 %), ESIMS *m/z* = 460.02, 462.02 [*M*–H][–].

Ejemplo 31



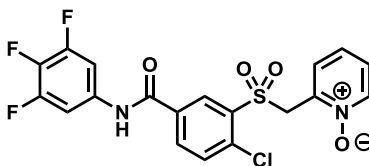
Etapla 31a. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (30 mg, 0.095 mmol) en MeOH (0.93 ml) a temperatura ambiente se trató con trietilamina (39 μL, 0.28 mmol) y ciclopent–2–en–1–ona (15 mg, 0.19 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la concentración. El residuo se

sometió a cromatografía (EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (37 mg), ESIMS $m/z = 400.04, 402.04 [M+H]^+$.

Etapla 31b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 31a (37 mg, 0.093 mmol) en CH_2Cl_2 (4.6 ml) a temperatura ambiente se trató con *m*CPBA (77 % p/p, 83 mg, 0.37 mmol) durante toda la noche. Se inactivó con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso durante 10 minutos. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y el producto crudo se sometió a cromatografía (acetona/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (22 mg, 55 %), ESIMS $m/z = 430.01, 430.01 [M-H]^-$.

Etapla 31c. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 30b (13 mg, 0.030 mmol) en metanol (3.0 ml) a 0 °C se trató con $NaBH_4$ (1.7 mg, 0.045 mmol) durante 3 horas. Se inactivó con el NH_4Cl saturado acuoso, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y el producto crudo se sometió a cromatografía (acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (11 mg, 86 %) como un sólido blanco. ESIMS $m/z = 432.03, 434.03 [M-H]^-$.

Ejemplo 37

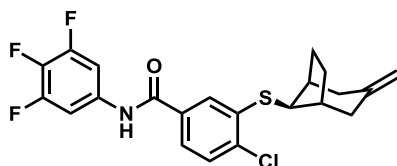


Etapla 37a. A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (40 mg, 0.13 mmol) en DMF (2.5 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.11 ml, 0.64 mmol) e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (48 mg, 0.19 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de inactivarse con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y el producto crudo se sometió a cromatografía (EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto deseado (42 mg, 81 %) como un sólido blanco, ESIMS $m/z = 409.04, 411.04 [M+H]^+$.

Etapla 37b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 37a (32 mg, 0.079 mmol) en CH_2Cl_2 (3.9 ml) a temperatura ambiente se trató con *m*CPBA (77 % p/p, 70 mg, 0.31 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de inactivarse con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso a temperatura ambiente durante 10 minutos, se extrajo con CH_2Cl_2 . Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se sometió a

cromatografía (acetona/hexanos) para obtener el producto del título como un sólido blanco (29 mg, 81 %), ESIMS m/z = 455.00, 457.00 $[M-H]^-$.

Ejemplo 39

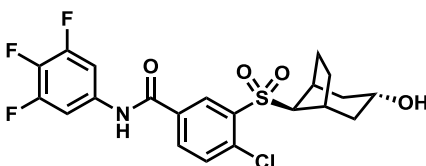


5 **Etapla 39a.** Una mezcla de 2-metilenpropano-1,3-diil diacetato (2.69 g, 15.62 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.210 g, 0.937 mmol), Ph_3P (0.983 g, 3.75 mmol), y 1-(ciclopent-1-en-1-il)pirrolidina (3.19 ml, 21.86 mmol) en acetonitrilo (89 ml) se calentó y se mantuvo a 65 °C durante 18 horas. Se añadió agua (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (1.53 g, 71.9 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10 **Etapla 39b.** Una solución del compuesto de la etapa 39a (477 mg, 3.50 mmol) en THF (18 ml) se enfrió a -78 °C seguido de la adición de $LiAlH_4$ (1 M en THF, 4.20 ml, 4.20 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos, se inactivó con agua (0.5 ml), NaOH (1 M, 0.5 ml) y agua (1.5 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró sobre Celite y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (477 mg, 99 %), el cual se usó en la siguiente etapa.

15 **Etapla 39c.** En una solución del compuesto de la etapa 39b (131 mg, 0.944 mmol) y Ph_3P (413 mg, 1.574 mmol) en THF (1.6 ml) se añadió DIAD (245 μ l, 1.259 mmol) y 4-cloro-3-mercapto-N-(3,4,5-trifluorofenil)benzamida (100 mg, 0.315 mmol). Se calentó y se mantuvo a 65 ° durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (60 mg, 0.137 mmol, 43.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 436.08, 438.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 44

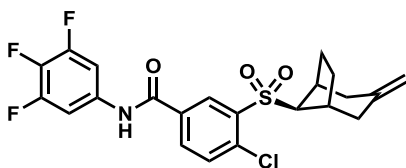


25 **Etapla 44a.** Una corriente de ozono desde un ozonizador se burbujeó en una solución del compuesto de la Etapa 39c (32 mg, 0.073 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C hasta que persistió el color azul;

después se burbujeó oxígeno hasta que la mezcla fue incolora. Se añadió sulfuro de dimetilo (1 ml, 13.52 mmol); la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después se añadieron MeOH (2 ml) y NaBH₄ (55.3 mg, 1.462 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se diluyó con diclorometano y después se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener los compuestos crudos deseados los cuales se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

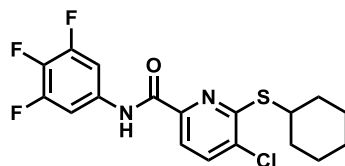
Etapla 44b. Una solución de los compuestos de la Etapa 44a (33 mg, 0.072 mmol) en DCM (2 ml) se trató con m-CPBA (77 % p/p, 81 mg, 0.280 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con diclorometano y después se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (8 mg, 23.4 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 470.05, 472.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 49



Una solución del compuesto de la Etapa 39c en etanol (1 ml) se trató con tetrahidrato de molibdato de amonio (2.8 mg, 2.28 μmol) y peróxido de hidrógeno (0.095 ml, 1.14 mmol) durante 5 días a temperatura ambiente antes de que se añadieran tetrahidrato de molibdato de amonio (2.82 mg, 2.284 μmol) y peróxido de hidrógeno (1 ml) adicional. Se añadió NaCl saturado a la mezcla seguido de la extracción con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (3 mg, 6.38 μmol, 28.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 468.06, 470.06[M-H]⁻.

Ejemplo 50



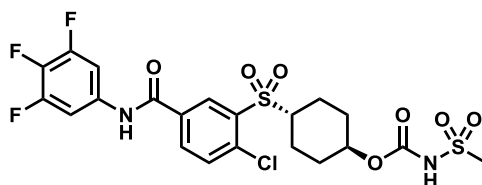
Etapla 50a. Una solución de 3,4,5-trifluoroanilina (766 mg, 5.21 mmol) y ácido 5,6-dicloropicolínico (500 mg, 2.60 mmol) en DMF (13 ml) se trató con HATU (1485 mg, 3.91 mmol) y base de Hunig (1.365 ml, 7.81 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con acetato

de etilo y se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (696 mg, 2.168 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapla 50b. Una solución del compuesto de la etapa 50a (109 mg, 0.339 mmol) en DMF (1.7 ml) se trató con base de Hunig (119 µl, 0.679 mmol) y ciclohexanotiol (83 µl, 0.679 mmol) a 80 °C durante 18 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (6 mg, 0.015 mmol, 4.41 % de rendimiento) como un sólido blanco.

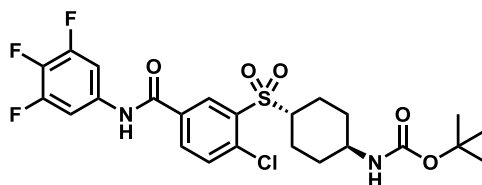
Etapla 50c. Una mezcla del compuesto de la etapa 50b (6 mg, 0.015 mmol) y m-CPBA (77 % p/p, 25.8 mg, 0.115mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (5 mg, 77 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 431.06, 433.04[M-H]⁻.

Ejemplo 53



Una solución agitada del compuesto del Ejemplo 3 (0.034 g, 0.076 mmol) en THF (0.5 ml) se trató con DIPEA (0.020 g, 0.15 mmol) y CDI (0.013 g, 0.084 mmol) durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron metanosulfonamida (0.014 g, 0.15 mmol) en DMF (0.15 ml) y carbonato de potasio (0.039 g, 0.28 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 con acetonitrilo/agua como eluyente para obtener el compuesto del título (6.5 mg, 15 %). ESI-MS m/z = 567.02, 569.02 [M-H]⁻.

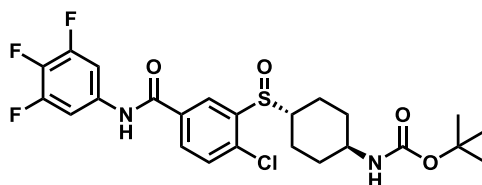
Ejemplo 54



Etapa 54a. Una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 1c (0.64 g, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (0.78 g, 2.4 mmol) en DMF (7.0 ml) a temperatura ambiente se trató con terc-butil cis-4-yodo(ciclohexil)carbamato (0.98 g, 3.0 mmol) durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.48 g, 47 %). ESI-MS m/z = 513.12, 515.12 [M-H]⁻.

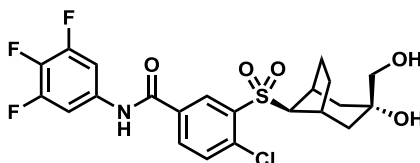
Etapa 54b. A una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 54a (0.19 g, 0.37 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (0.25 g 77 %, 1.1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución de Na₂S₂O₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.20 g, 76 %). ESI-MS m/z = 545.11, 547.11 [M-H].

Ejemplo 55



El compuesto del título (0.041 g, 16 %) se aisló a partir de la etapa 54b. ESI-MS m/z = 529.11, 531.11 [M-H]⁻.

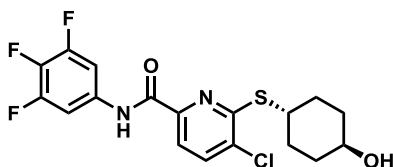
Ejemplo 60



Método A: El compuesto de la Etapa 39c (125 mg, 0.285 mmol) se disolvió en acetona (3.42 ml) y agua (0.18 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de tetróxido de osmio (2.5 % en tBuOH, 0.179 ml, 0.014 mmol) y NMO (167 mg, 1.427 mmol). Después de 2 horas se añadió NMO adicional (167 mg, 1.427 mmol). Se agitó durante otras 2 horas antes de añadir m-CPBA (77 % p/p, 246 mg, 1.099 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (97 mg, 0.192 mmol, 67.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 502.09, 504.07[M-H]⁻.

Método B: A la solución del compuesto de la etapa 138c (1.80 g, 3.81 mmol) en NMP (5 ml), se añadió m-CPBA (77 % en peso, 2.14 g, 9.54 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas antes de añadir NaS₂O₃ acuoso (3 ml) seguido de NaHCO₃ acuoso (3 ml) y MeOH (5 ml). El sólido blanco se recolectó al vacío y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua. Esta mezcla se recrystalizó
5 adicionalmente a partir de MeOH para obtener el compuesto del título (1.7 g, 87 %). ESI-MS m/z = 502.07, 504.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 61

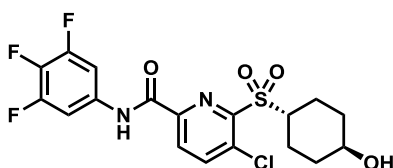


Etapa 61a. Una mezcla del compuesto de la Etapa 50a (100 mg, 0.311 mmol) e hidrogenosulfuro de sodio (20.95 mg, 0.374 mmol) en DMF (1.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas
10 antes de añadir H₂O. Se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 61b. Una mezcla del compuesto de la Etapa 61a (63 mg, 0.198 mmol), terc-butil-(((1s,4s)-4-yodociclohexil)oxi)dimetilsilano (80 mg, 0.235 mmol), y carbonato de potasio (54.6 mg, 0.395 mmol) en DMF (988 µl) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó
15 con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo –hexanos) para obtener el compuesto deseado (8 mg, 0.015 mmol, 7.81 % de rendimiento) como un sólido blanco.

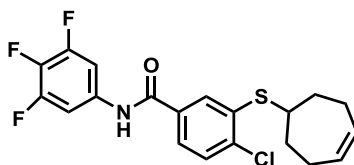
Etapa 61c. Una solución del compuesto de la Etapa 61b (8 mg, 0.015 mmol) en MeOH (1ml) se trató con HCl (12 M, 3.86 µl, 0.015 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (6 mg, 0.014 mmol, 93 % de rendimiento) como
20 un sólido blanco. ESI-MS m/z = 415.05, 417.04[M-H]⁻.

Ejemplo 62



Una mezcla del compuesto de la Etapa 61c (6 mg, 0.014 mmol) y m-CPBA (77 % p/p, 20 mg, 0.089 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/ hexanos) para obtener el compuesto del título (3.5 mg, 54 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 447.07, 449.04[M-H]⁻.

Ejemplo 63



Etapa 63a. En una solución agitada de pent-4-enal (5g, 59.4 mmol) en THF (50ml) se añadió una solución de bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio (78 ml, 77.3 mmol) a -78 °C. Se calentó hasta y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con NH₄Cl saturado antes de la separación (EtOAc/H₂O). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (6.1 g, 73.35 %). HNMR (CDCl₃, σ): 5.91–5.75 (m, 2 H), 5.15–4.95 (m, 4 H), 3.71–3.60 (m 1 H), 2.26–2.05 (m, 4 H), 1.62–1.49 (m, 4 H).

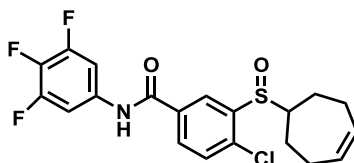
Etapa 63b. En la solución del compuesto de la etapa 63a (5g, 35.71 mmol) en DCM (120 ml) se añadió el catalizador de Grubb de 2^{da} generación (910.71 mg, 1.07 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/ éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite marrón (2.4 g, 60.0 %). HNMR (CDCl₃): 5.85–5.77 (m, 2 H), 4.90–4.82 (m, 1 H), 2.31–2.18 (m, 2 H), 2.10–1.85 (m 4 H), 1.55–1.35 (m, 2 H).

Etapa 63c. Una solución del compuesto de la etapa 63b (2 g, 17.85 mmol), cloruro de metilsulfonilo (2.44 g, 21.42 mmol) y Et₃N (3.61 g, 35.7 mmol) en DCM (200ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se pasó a través de una columna corta de sílice para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (3.2 g, 94.3 %), el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 63d. Una mezcla de compuestos de la etapa 63c (72 mg, 0.37 mmol), ejemplo 1c (100 mg, 0.32 mmol) y K₂CO₃ (88 mg, 0.64 mmol) en DMF (3ml) se agitó durante 3 horas a 100 °C. Después

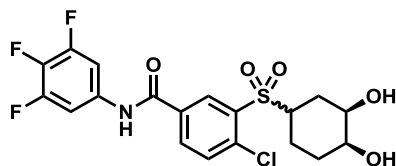
de enfriarse a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó mediante Prep-HPLC para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.4 mg, 8.6 %). ESI-MS m/z = 411.85, 413.85 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64



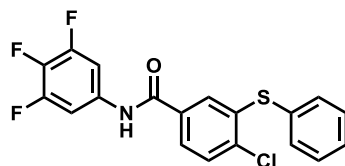
Una solución del compuesto del ejemplo 63 (50 mg, 0.12 mmol) y *m*-CPBA (77 % p/p, 22 mg, 0.1 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró y el residuo se purificó mediante Prep-HPLC (MeCN/H₂O, 0.1 % de FA) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2.1 mg, 4.1 %). ESIMS m/z = 427.90, 429.90 $[M+H]^+$; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15(s, 1 H), 8.19(s, 1 H), 8.09(m, 1 H), 7.54(m, 3 H), 5.77(m, 2 H), 3.08(m, 1 H), 2.21(m, 5 H), 1.75(m, 1 H), 1.55(m, 2 H).

Ejemplo 70



A una mezcla del compuesto del Ejemplo 20 (0.022 g, 0.051 mmol) y NMO (0.024 g, 0.21 mmol) en acetona (2.5 ml) y agua (0.3 ml) se añadió OsO₄ (2.5 % en *t*-BuOH, 0.16 ml, 0.013 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (0.015 g, 63 %). ESI-MS m/z = 462.04, 464.04 $[M-H]$.

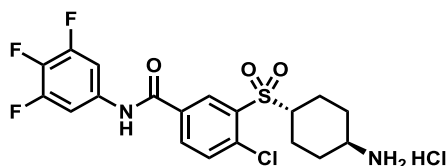
Ejemplo 71



A una solución agitada del compuesto de la etapa 1c (40 mg, 0.126 mmol) en 2-propanol (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió K₂CO₃ (52.2 mg, 0.378 mmol) y yodobenceno (51.4 mg, 0.252 mmol), seguido por etilenglicol (0.014 ml, 0.252 mmol) y yoduro de cobre(I) (11.99 mg, 0.063

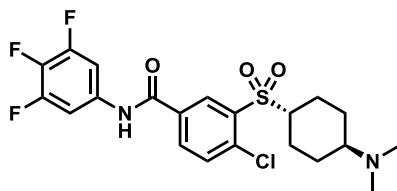
mmol). Después se calentó y se mantuvo a 60 °C durante 3 días. Después del enfriamiento, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc–hexanos) para obtener el compuesto del título (38 mg, 77 %). ESI–MS m/z = 392.09, 394.08 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.73 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 7H).

Ejemplo 72



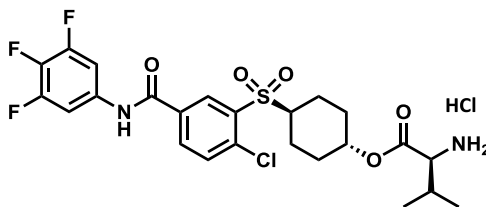
El compuesto del Ejemplo 54 (0.12 g, 0.22 mmol) se trató con HCl en dioxano (4 N, 2.0 ml) a 0 °C. Después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en 30 min. Los compuestos volátiles se eliminaron para obtener el compuesto del título como sal de HCl (0.10 g, 97 %). ESI–MS m/z = 445.06, 447.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 73



A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 72 (0.033 g, 0.068 mmol) y formaldehído (37 % en agua, 0.057 g, 0.69 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con NaBH_3CN (0.013 g, 0.21 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.028 g, 86 %). ESI–MS m/z = 473.16, 475.16 $[M-H]^-$.

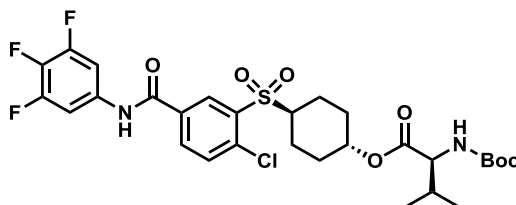
Ejemplo 75



Una solución del compuesto del ejemplo 76 (135 mg, 0.209 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml, 65.8 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir HCl

adicional (4 M en dioxano, 2 ml, 65.8 mmol). Se calentó y se mantuvo a 50 °C durante 2 horas. Se evaporó y se liofilizó para obtener el compuesto del título (110 mg, 0.189 mmol, 90 %) como un polvo blanco. ESI-MS m/z = 545.11, 547.11 $[M-H]^-$.

Ejemplo 76

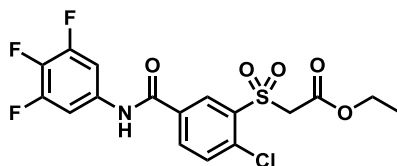


5

Una solución del compuesto del ejemplo 3 (150 mg, 0.335 mmol) en DCM (3.04 ml) y DMF (0.30 ml) se trató con (terc-butoxicarbonil)-L-valina (109 mg, 0.502 mmol), EDC (80 mg, 0.419 mmol) y DMAP (82 mg, 0.670 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (175 mg, 0.270 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 645.17, 647.15 $[M-H]^-$.

10

Ejemplo 77



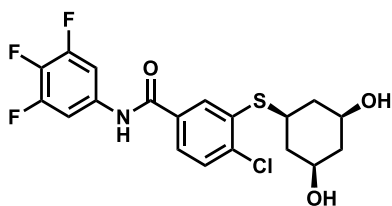
Etapla 77a. A una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 1c (0.93 g, 2.9 mmol) y carbonato de cesio (1.1 g, 3.5 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió etil 2-bromoacetato (0.51 g, 3.1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.1 g, 93 %). ESI-MS m/z = 402.02, 404.02 $[M-H]^-$.

20

Etapla 77b. A una mezcla agitada del compuesto de la Etapa 77a (1.1 g, 2.7 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (77 %, 1.8 g, 8.1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución de Na₂S₂O₃, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (1.1 g, 91 %). ESI-MS m/z = 473.16, 475.16 $[M-H]^-$.

25

Ejemplo78



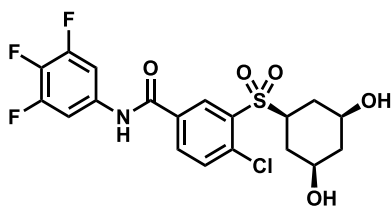
Etapla 78a. Se disolvieron (1s,3s,5s)-ciclohexano-1,3,5-triol (500 mg, 3.78 mmol) y tetrabromuro de carbono (1062 mg, 3.20 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió Ph_3P (763 mg, 2.91 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener (1R,3S,5r)-5-bromociclohexano-1,3-diol (78 mg, 13.74 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapla 78b. Una solución del compuesto de la Etapa 78a (78 mg, 0.400 mmol) en DMF (2.0 ml) se trató con imidazol (109 mg, 1.600 mmol) y TBSCl (181 mg, 1.200 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (212 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Etapla 78c. Una mezcla del compuesto de la etapa 1c (59 mg, 0.186 mmol), K_2CO_3 (51.3 mg, 0.371 mmol) y el compuesto de la Etapa 78a (282 mg, 0.533 mmol) en DMF (929 μl) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (107 mg, 0.162 mmol, 87 %) como un aceite incoloro.

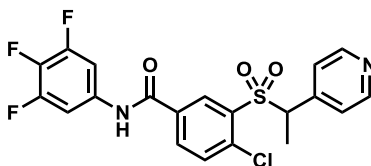
Etapla 78d. Una solución del compuesto de la Etapa 78c en MeOH (1620 μl) se trató con HCl (12 M, 81 μl , 0.324 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con NaHCO_3 saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (62 mg, 0.144 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS $m/z = 430.05, 432.05 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 79



Una solución del compuesto de la Etapa 78d (47 mg, 0.109 mmol) en DCM (2 ml) y MeOH (2 ml) se trató con m-CPBA (77 % p/p, 188 mg, 0.838 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con diclorometano y después se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (24 mg, 47.5 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 462.04, 464.04 [M-H]⁻.

Ejemplo 80



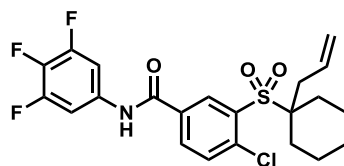
Etapa 80a. Una mezcla de metil 4-cloro-3-mercaptopbenzoato (202 mg, 1.0 mmol), hidrobromuro de 4-(bromometil) piridina (378 mg, 1.5 mmol) y DIPEA (0.53L, 3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró y se separó (EtOAc/H₂O). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/ hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (230 mg, 78 %). ESIMS m/z = 294.04, 296.04 [M+H]⁺.

Etapa 80b. En una solución del compuesto de la etapa 80a (210 mg, 0.715 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió pTSA (204 mg, 1.08 mmol). Se agitó 3 horas antes de añadirse mCPBA (77 %, 481 mg, 2.15 mmol). Se agitó adicionalmente durante 16 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (65 mg, 30 %). ESIMS m/z = 326.02, 328.02 [M+H]⁺.

Etapa 80c. En una solución de LDA recientemente preparada (0.26 mmol) en THF se añadió una solución del compuesto de 80b (65 mg, 0.2 mmol) a -78 °C. Se agitó 15 minutos antes de añadirse MeI (0.04 ml, 0.6 mmol). Se calentó lentamente hasta -30 °C en 2 horas antes de inactivarse (NH₄Cl acuoso). Se extrajo con EtOAc y el compuesto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (35 mg, 52 %). ESIMS m/z = 340.11, 342.11[M+H]⁺.

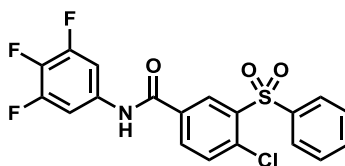
Etapa 80d. En una solución del compuesto de la etapa 80c (25 mg, 0.074 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (32.5 mg, 0.221 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió Me₃Al (2.0 M en tolueno, 0.15 ml, 0.30 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó a 90 °C durante 1 h y se enfrió. Se añadió tartrato de sodio y potasio acuoso (5 ml) y se agitó 2 horas antes de la extracción con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (12 mg, 36 %). ESIMS m/z = 455.09, 457.09 [M+H]⁺.

Ejemplo 81



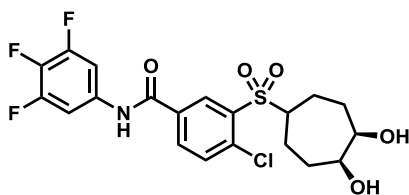
En una solución de LDA recientemente preparada (0.84 mmol) en THF se añadió una solución del compuesto del ejemplo 12 (121 mg, 0.28 mmol) a -78 °C. Se agitó 20 minutos antes de añadirse bromuro de alilo (0.03 ml, 0.34 mmol). Se calentó lentamente hasta -30 °C antes de inactivarse (NH₄Cl acuoso) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (49 mg, 45 %). ESIMS m/z = 470.08, 472.08[M-H]⁻.

Ejemplo 82



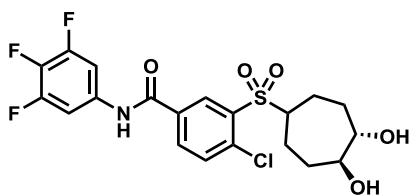
En una solución agitada del compuesto del ejemplo 71 (2 mg, 5.08 μmol) en DCM (1.0 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (pureza 77 %, 3.98 mg, 0.018 mmol) a 0 °C. Después se calentó lentamente hasta y se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para obtener el compuesto del título (1.8 mg, 83 %). ESI-MS m/z = 424.08, 426.07 [M-H]⁻. ¹HNMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 4H).

Ejemplo 83



OsO₄ (33 mg/ml, 0.02 ml) se añadió en una solución de compuestos del ejemplo 63 (50 mg, 0.12 mmol) y NMO (58 mg, 0.50 mmol) en *t*-BuOH (1 ml). Se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se inactivó (Na₂S₂O₃ acuoso), se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC (MeCN/H₂O, ácido fórmico al 0.1 %) para obtener el compuesto del título como mezcla diastereomérica 1:1 y sólido blanco (19.7 mg, 34 %). ESIMS *m/z* = 475.85, 4477.85 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.43 (m, 1H).

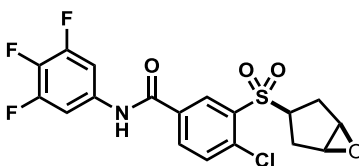
10 Ejemplo 84



Etapla 84a. Una solución del compuesto del ejemplo 63 (250 mg, 0.61 mmol) y mCPBA (629.52 mg, 3.66 mmol) en DCM (2 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo (150 mg, 51.55 %). ESIMS *m/z* = 460.25, 462.25[M+H]⁺.

Etapla 84b. Una solución del compuesto de la etapa 84a (50 mg, 0.11mmol) en THF (3 ml) y H₂SO₄ (10 % en agua, 0.3 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente antes de ajustar el pH de la solución a 8 con NaHCO₃ acuoso. Se extrajo con EtOAc y el compuesto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC Rápida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.9 mg, 32.2 %). ESIMS *m/z* = 476.20, 478.20 [M-H]⁻.

Ejemplo 86

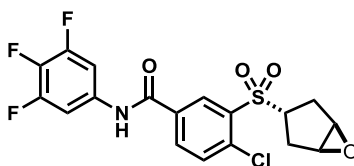


Etapa 86a. Una solución agitada de ciclopent-3-en-1-ol (236 mg, 2.81 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) se añadió trietilamina (0.59 ml, 4.21 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.26 ml, 3.37 mmol) a 0 °C, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se inactivó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se extrajo con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto deseado (295 mg, 65 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR, 400 MHz (CDCl₃): δ 5.77–5.71 (m, 2H), 5.38 (tt, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H).

Etapa 86b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (191 mg, 0.60 mmol) y el compuesto de la Etapa 86a (195 mg, 1.2 mmol) en DMF (6.0 ml) se trató con K₂CO₃ (125 mg, 0.90 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto deseado (189 mg, 82 %) como un sólido blanco. ESIMS *m/z* = 383.03, 384.03 [M–H][–].

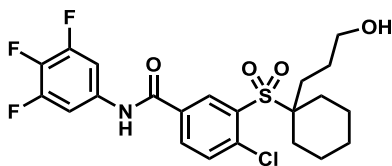
Etapa 86c. A una solución agitada del compuesto de la Etapa 86b (70 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (6.1 ml) a temperatura ambiente se trató con *m*CPBA (77 % p/p, 247 mg, 1.1 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se inactivó con Na₂S₂O₃ saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (acetona/ hexanos) para obtener el compuesto del título (14 mg, 18 %) como un sólido blanco. ESIMS *m/z* = 430.00, 432.00 [M–H][–].

Ejemplo 87



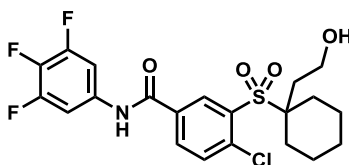
El compuesto del título (37 mg, 47 %) se aisló a partir de a la etapa 86c como un sólido blanco. ESI–MS *m/z* = 430.00, 432.00 [M–H][–].

Ejemplo 88



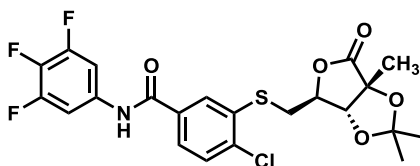
En una solución del compuesto del ejemplo 81 (25 mg, 0.053 mmol) en THF (2 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (2.0 M en THF, 0.05 ml, 0.1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó durante 3 horas antes de añadirse agua, seguido de $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (170 mg, 0.71 mmol). Se agitó 2 horas antes de extraerse con EtOAc y secarse (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, el residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 20 %). ESIMS $m/z = 488.08, 490.08 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 89



En una solución del compuesto del ejemplo 81 (25 mg, 0.053 mmol) en DCM (4 ml) se burbujó O_3 a -78°C durante 15 minutos antes de llevarse a temperatura ambiente. Se añadió dimetilsulfuro (2 ml) y se agitó durante toda la noche antes de concentrarse. Se añadió NaBH_4 (4 mg, 0.1 mmol) a la solución de este compuesto crudo en EtOH (2 ml). Se agitó 2 horas a temperatura ambiente antes de añadirse NH_4Cl acuoso (2 ml). Se separó (EtOAc/ H_2O). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración y la concentración, el residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg, 20 %). ESIMS $m/z = 474.08, 476.07 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 90



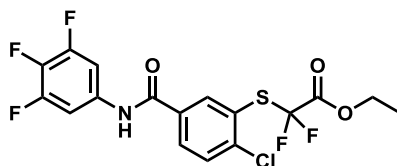
Etapla 90a. Una solución de (3R,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-3-metildihidro-furan-2(3H)-ona (0.5 g, 3.08 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con 2,2-dimetoxi-propano (3.79 ml, 30.8 mmol) y pTSA (0.587 g, 3.08 mmol) a temperatura ambiente durante 48 horas antes de verterse en NaHCO_3 acuoso. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (438 mg, 70.2 % de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapla 90b. Una solución del compuesto de la Etapla 90a (438 mg, 2.166 mmol) en DCM (10.831 ml) se enfrió a 0°C seguido de la adición de base de Hunig (0.567 ml, 3.25 mmol) y MsCl (0.203

ml, 2.60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con diclorometano y después se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (596 mg, 98 % de rendimiento) como una goma amarilla.

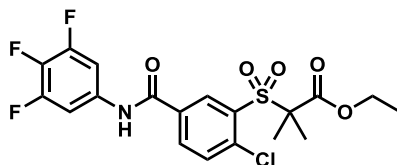
- 5 **Etapla 90c.** Una solución del compuesto de la etapa 1c (50 mg, 0.157 mmol) y el compuesto de la Etapa 90b (88 mg, 0.315 mmol) en DMF (0.79 ml) se trató con K₂CO₃ (43.5 mg, 0.315 mmol) a 80 °C durante 30 minutos. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (78 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 500.05, 502.05[M-H]⁻.

Ejemplo 91



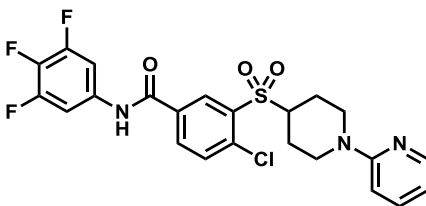
- Una solución agitada del compuesto de la etapa 1c (50 mg, 0.157 mmol) en DMF (2.0 ml) se trató con K₂CO₃ (47.9 mg, 0.346 mmol) y etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (96 mg, 0.472 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc-hexanos) para obtener el compuesto del título (50 mg, 72 %). ESI-MS m/z = 438.04, 440.00 [M-H]⁻. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01–7.77 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51–7.35 (m, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 92



- A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 77 (0.070 g, 0.16 mmol) y NaH (0.0096 g al 60 %, 0.24 mmol) en DMF (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió MeI (0.045 g, 0.24 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.031 g, 43 %), ESI-MS m/z = 462.04, 464.04 [M-H]⁻.

Ejemplo 95



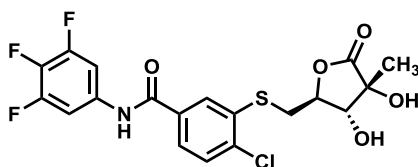
Etapa 95a. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (128 mg, 0.41 mmol) y *tert*-butil 4-yodopiperidin-1-carboxilato (252 mg, 0.81 mmol) en DMF (4.0 ml) se trató con K₂CO₃ (112 mg, 0.81 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/ hexanos) para obtener el compuesto deseado (195 mg, 96 %) como un aceite incoloro, ESIMS *m/z* = 499.11, 501.11 [M+H]⁺.

Etapa 95b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 95a (195 mg, 0.39 mmol) en CH₂Cl₂ (7.8 ml) se trató con *m*CPBA (77 % p/p, 349 mg, 1.6 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (144 mg, 70 %), ESIMS *m/z* = 531.10, 533.10 [M-H]⁻.

Etapa 95c. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 95b (144 mg, 0.27 mmol) en CH₂Cl₂ (2.7 ml) se trató con TFA (0.62 ml, 8.1 mmol) a 0 °C durante 3 horas. Se concentró y el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. ESIMS *m/z* = 433.06, 435.06 [M+H]⁺.

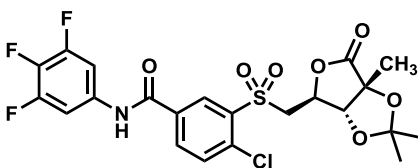
Etapa 95d. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 95c (33 mg, 0.077 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.14 ml, 0.77 mmol) y 2-fluoropiridina (75 mg, 0.77 mmol) en DMSO (1.5 ml) se calentó a 140 °C durante 3 horas en microondas. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (2.1 mg, 5.3 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* = 508.07, 510.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 97



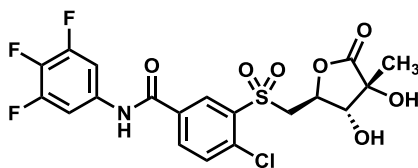
Una solución del compuesto de la Etapa 90c (16 mg, 0.032 mmol) en HOAc (0.5 ml, 80 % en H₂O) se trató con TFA (200 μ l, 2.60 mmol) a 80 °C durante 2 horas. El compuesto volátil se evaporó fuera y el residuo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (9.5 mg, 64.5 %) como un sólido blanco. ESIMS m/z = 460.02, 462.02 [M-H]⁻.

Ejemplo 98



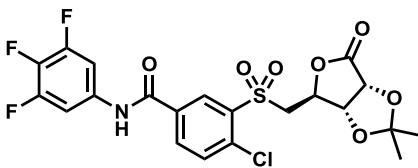
Una solución del compuesto de la Etapa 90c (52 mg, 0.104 mmol) en DCM (518 μ l) se trató con mCPBA (77 % p/p, 89 mg, 0.399 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/ hexanos) para obtener el producto del título (35 mg, 63.3 %) como un sólido con color. ESI-MS m/z = 532.04, 534.04 [M-H]⁻.

Ejemplo 99



Una solución del compuesto del ejemplo 98 (25 mg, 0.047 mmol) en HOAc (0.5 ml) y agua (125 μ l) se trató con TFA (100 μ l, 1.298 mmol) a 80 °C durante 3 horas. Se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener el producto del título (10.4 mg, 45.0 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 492.01, 494.01 [M-H]⁻.

Ejemplo 100



Etapla 100a. Una solución de (3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona (250 mg, 1.329 mmol) en DCM (6.6 ml) se enfrió a 0 °C antes de cargar la base de Hunig (348 µl, 1.993 mmol) y MsCl (124 µl, 1.594 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse con H₂O y NaCl saturado.

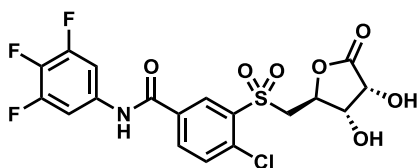
5 La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (298 mg, 84 %) como un aceite incoloro.

Etapla 100b. Una solución del compuesto de la etapa **1c** (50 mg, 0.157 mmol) y el compuesto de la Etapla 100a (84 mg, 0.315 mmol) en DMF (787 µl) se trató con K₂CO₃ (43.5 mg, 0.315 mmol) a 80 °C durante 30 minutos. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (37 mg, 48.2 %) como un sólido blanco.

Etapla 100c. Una solución del compuesto de la Etapla 100b (37 mg, 0.076 mmol) en DCM se trató con mCPBA (77 % p/p, 65.4 mg, 0.292 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (28 mg, 71.0 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* = 518.10, 520.08

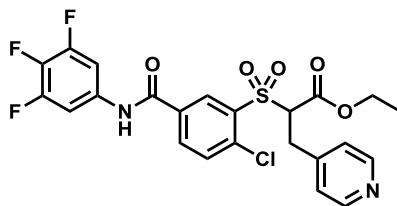
20 [M-H]⁻.

Ejemplo 101



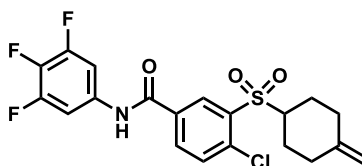
Una solución del compuesto de la Etapla 100c (15 mg, 0.029 mmol) en HOAc (0.400 ml) y agua (0.1 ml) se trató con TFA (0.1 ml, 1.298 mmol) a 80 °C durante 2 horas. El compuesto volátil se evaporó fuera y el residuo se sometió a cromatografía (sílice, metanol/diclorometano) para obtener el compuesto del título (10 mg, 72.2 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* = 477.99, 479.99 [M-H]⁻.

Ejemplo 103



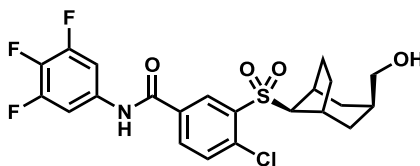
A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 77 (0.050 g, 0.12 mmol) y NaH (60 %, 9.2 mg 0.24 mmol) en DMF (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrobromuro de 4-(bromometil) piridina (0.029 g, 0.15 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.022 g, 36 %). ESI-MS m/z = 525.05, 527.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 104



Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.45 g, 1.3 mmol) en THF (3 ml) se trató con n-BuLi (1.6 M en hexanos, 0.86 ml, 1.4 mmol) gota a gota a 0 °C durante 30 min antes de añadirse el compuesto del Ejemplo 2 (0.22 g, 0.50 mmol) en THF (1 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.078 g, 35 %). ESI-MS m/z = 442.05, 444.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 106

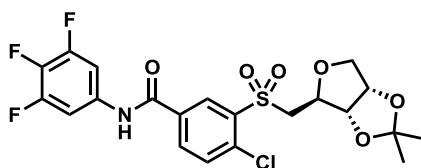


Etapá 106a. En una solución agitada del compuesto de la Etapa 39c (38 mg, 0.087 mmol) en THF (0.5 ml) a 0 °C se cargó el complejo borano-sulfuro de metilo (2 M, 0.087 ml, 0.174 mmol). Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se enfrió a 0 °C, agua (0.2 ml) y después se añadió tetrahidrato de perborato de sodio (53.4 mg, 0.347 mmol). Se agitó durante 2 horas antes de calentarse a temperatura ambiente y diluirse con acetato de etilo y se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a

cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (24 mg, 60.7 %) como un sólido blanco.

Etapla 106b. Una solución del compuesto de la Etapa 106a (16 mg, 0.035 mmol) en DCM (1.3 ml) se trató con mCPBA (77 % p/p, 30.3 mg, 0.135 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se cargó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título (11.5 mg, 67.2 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 486.09, 488.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 107



Etapla 107a. Una mezcla de adonitol (1.00 g, 6.57 mmol) e hidrocloreuro de piridina (1.215 g, 10.52 mmol) se calentó a 150 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc-MeOH) para obtener el compuesto deseado (1.111 g, 97 %) como una goma incolora.

Etapla 107b. Una solución agitada del compuesto de la Etapa 107a (1.111 g, 6.38 mmol) en acetona (6.4 ml) se trató con 2,2-dimetoxipropano (3.14 ml, 25.5 mmol) y pTSA (3.03 g, 15.94 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (377 mg, 33.9 %) como un aceite amarillo claro.

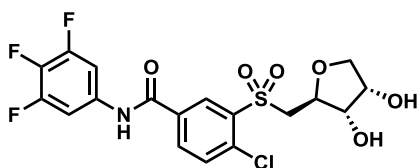
Etapla 107c. Una solución del compuesto de la Etapa 107b (377 mg, 2.164 mmol) en DCM (10 ml) se trató con base de Hunig (0.567 ml, 3.25 mmol) y MsCl (0.202 ml, 2.60 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con DCM y se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (430 mg, 79 %) como un sólido amarillo.

Etapla 107d. Una mezcla de los compuestos de la etapa 1c (50 mg, 0.157 mmol) y de la Etapa 107c (79 mg, 0.315 mmol) y K₂CO₃ (43.5 mg, 0.315 mmol) en DMF (787 µl) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se

secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto deseado (67 mg, 90 %) como un sólido blanco.

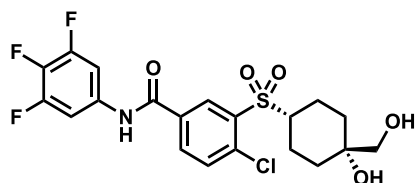
Etapla 107e. Una solución del compuesto de la Etapa 107d (53 mg, 0.112 mmol) en DCM (2 ml) se trató con mCPBA (77 % p/p, 96 mg, 0.43 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto del título (17.7 mg, 31.3 %). ESI-MS m/z = 504.05, 506.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 108



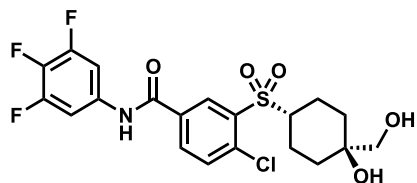
El compuesto del título (16.4 mg, 31.5 %) se aisló a partir de la etapa 107e. ESI-MS m/z = 464.00, 466.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 109



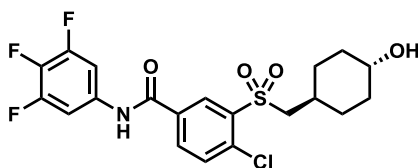
A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 104 (0.052 g, 0.12 mmol) y NMO (0.048 g, 0.41 mmol) en acetona (3.5 ml) y agua (0.4 ml) se añadió OsO₄ (2.5 % en *t*-BuOH, 0.15 ml, 0.012 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) y se purificó mediante prep-HPLC para obtener el compuesto del título (0.015 g, 27 %), ESI-MS m/z = 476.05, 478.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 110



El compuesto del título (0.035 g, 62 %) se aisló a partir del ejemplo 109. ESI-MS m/z = 476.05, 478.05 [M-H]⁻.

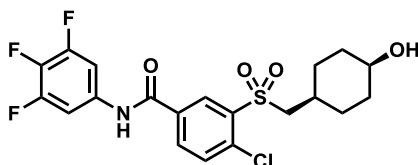
Ejemplo 111



Etapla 111a. En una mezcla agitada de 4-(hidroximetil)ciclohexan-1-ol (0.13 g, 1.0 mmol) y Ph_3P (0.39 g, 1.5 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió DIAD (0.22 g, 1.1 mmol). Después de 10 minutos a 0 °C, se añadió el compuesto de la Etapa 1c (0.32 g, 1.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró y el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener los compuestos deseados como una mezcla de dos diastereómeros (0.22 g, 51 %). ESI-MS $m/z = 428.07, 430.07 [\text{M}-\text{H}]^-$.

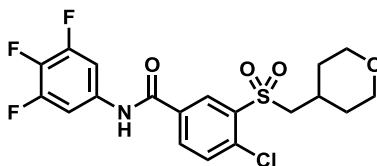
Etapla 111b. Una solución agitada de compuestos de la Etapa 111a (0.18 g, 0.42 mmol) en DCM (2.5 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (0.28 g 77 %, 1.3 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de NaHCO_3 acuosa saturada, solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el producto del título (0.078 g, 40 %), ESI-MS $m/z = 460.11, 462.11 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 112



El compuesto del título (0.028 g, 14 %) se aisló a partir del ejemplo 111. ESI-MS $m/z = 460.11, 462.11 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 113

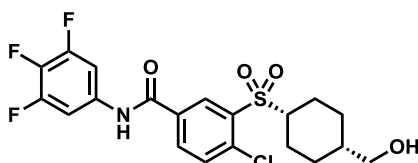


Etapla 113a. Una mezcla del compuesto de la Etapa 1c (0.075 g, 0.24 mmol), 4-bromometiltetrahidropirano (0.063 g, 0.35 mmol) y carbonato de cesio (0.12 g, 0.37 mmol) en DMF (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a

cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.098 g, 100 %). ESI-MS m/z = 414.05, 416.05 $[M-H]^-$.

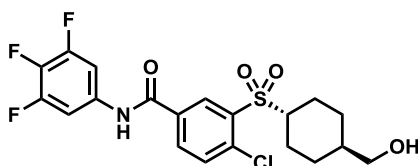
Etapla 113b. En una solución agitada del compuesto de la Etapa 113a (0.10 g, 0.24 mmol) en DCM (2.5 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (77 %, 0.18 g, 0.80 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, solución de $Na_2S_2O_3$, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.076 g, 74 %). ESI-MS m/z = 446.04, 448.04 $[M-H]^-$.

Ejemplo 114



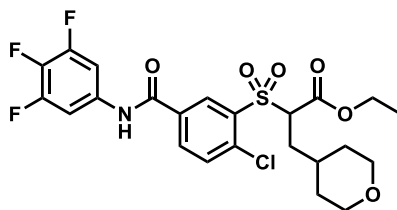
En una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 104 (0.025 g, 0.056 mmol) en THF (0.5 ml) a 0 °C se añadió BH_3 -DMS (2 M en THF, 0.070 ml, 0.14 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadieron agua (0.5 ml) y $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ (0.15 g, 1.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el producto del título (8.7 mg, 33 %), ESI-MS m/z = 460.11, 462.11 $[M-H]^-$.

Ejemplo 115



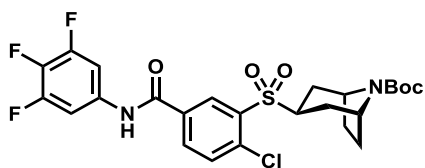
El compuesto del título (6.5 mg, 25 %) se aisló a partir del ejemplo 114. ESI-MS m/z = 460.11, 462.11 $[M-H]^-$.

Ejemplo 116



En una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 77 (0.065 g, 0.15 mmol) y NaH (60 %, 9.0 mg, 0.23 mmol) en DMF (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-bromometiltetrahidropirano (0.032 g, 0.18 mmol). Se agitó a 80 °C durante 24 h. Se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0.041 g, 51 %). ESI-MS m/z = 532.08, 534.08 [M-H]⁻.

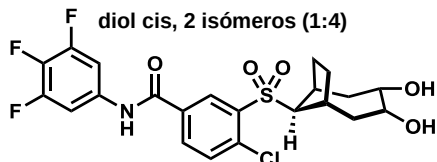
Ejemplo 119



- Etapa 119a.** A una solución de *terc*-butil (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (670 mg, 2.95 mmol) y DIAD (764 µl, 3.93 mmol) en THF (4.9 ml) se añadió trifenilfosfina (1.289 g, 4.91 mmol) y 4-cloro-3-mercapto-N-(3,4,5-trifluorofenil)-benzamida (312 mg, 0.982 mmol). Se calentó y se mantuvo a 65 °C durante 18 horas. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (303 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 525.12, 527.12[M-H]⁻.

- Etapa 119b.** A una solución agitada de compuesto de la Etapa 119a (531 mg, 1.00 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (77 %, 904 mg, 4.00 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una mezcla de solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución de Na₂S₂O₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (379 mg, 67 %). ESI-MS m/z = 557.11, 559.11[M-H]⁻.

Ejemplo 120



- Etapa 120a.** A una solución de buta-1,3-dieno (11.36 g, 210 mmol) y 2-clorociclopentan-1-ona (2.49 g, 21 mmol) en trifluoroetanol (21 ml) a -30 °C se añadió 2,2,2-trifluoroetanolato de sodio (1 M, 42 ml, 42 mmol) durante 4 h. La mezcla resultante se agitó a -25 °C durante 18 h. Se separó

entre DCM y HCl 1 M. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

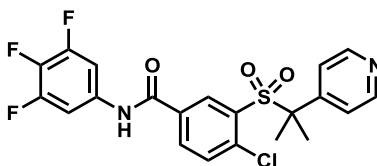
Etapla 120b. Una solución del compuesto de la etapa 120a (550 mg, 3.63 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ seguido por la adición de LiAlH_4 (1 M en THF, 4.36 ml, 4.36 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos, se inactivó con agua (0.5 ml), NaOH (1 M, 0.5 ml) y agua (1.5 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró sobre Celite y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (502 mg, 99 %), el cual se usó en la siguiente etapa.

Etapla 120c. En una solución del compuesto de la etapa 120b (131 mg, 0.944 mmol) y Ph_3P (413 mg, 1.574 mmol) en THF (1.6 ml) se añadió DIAD (245 μl , 1.259 mmol) y 4-cloro-3-mercapto-N-(3,4,5-trifluorofenil)benzamida (100 mg, 0.315 mmol). Se calentó y se mantuvo a 65 ° durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (51 mg, 0.116 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS $m/z = 436.08, 438.07[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapla 120d. El compuesto de la Etapa 120c (30 mg, 0.069 mmol) se disolvió en acetona (2 ml) y agua (0.1 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de tetróxido de osmio (2.5 % en tBuOH, 0.086 ml, 0.007 mmol) y NMO (20 mg, 0.171 mmol). Se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró sobre Celite y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (32 mg, 0.068 mmol, 99 %), el cual se usó en la siguiente etapa.

Etapla 120e. A una solución del compuesto de la Etapa 120d (32 mg, 0.068 mmol) en acetona (2 ml) y agua (0.1 ml) se añadió *m*-CPBA (77 %, 53 mg, 0.237 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (22 mg, 0.116 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS $m/z = 502.07, 504.07[\text{M}-\text{H}]^-$.

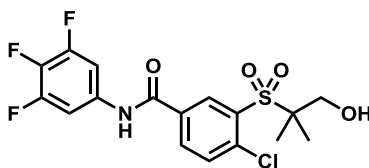
Ejemplo 121



Etapa 121a. A una solución del compuesto de la Etapa 80c (48.0 mg, 0.141 mmol) y yodometano (35.2 µl, 0.565 mmol) en THF (4.7 ml) a -40 °C se añadió una solución de KHMDS 0.5 M (1130 µl, 0.565 mmol), después la mezcla se mantuvo a -40 °C durante 10 minutos. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (31 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 354.06, 356.06[M-H]⁻.

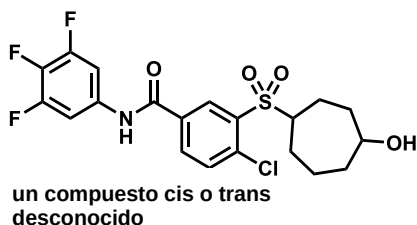
Etapa 121b. A una solución del compuesto de la Etapa 121a (29.1 mg, 0.082 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (36.3 mg, 0.247 mmol) en tolueno (2.7 ml) a temperatura ambiente se añadió trimetil-aluminio (164 µl, 0.329 mmol). Se calentó a 90 °C y se mantuvo durante 1 h. Se separó entre EtOAc y solución de Rochelle. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (21.7 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 469.06, 471.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 124



A una solución de compuestos del ejemplo 92 (48 mg, 0.11 mmol) en THF (1.0 ml) a 0 °C se añadió LiBH₄ (7.0 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con MBTE, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (33 mg, 73 %). ESI-MS m/z 420.03, 422.02 [M-H]⁻.

Ejemplo 125



Etapa 125a. Una mezcla del compuesto de la etapa 63a (4.4 g, 31.38 mmol), imidazol (6.41 g, 94.15 mmol) y TBSCl (5.2 g, 34.50 mmol) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (7.65 g, 96 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ : 5.83 (m, 2H), 4.99 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Etapla 125b. Una mezcla del compuesto de la etapa 125a (8.25 g, 32.42 mmol) y catalizador de Grubbs (827 mg, 0.97 mmol) en DCM (80 ml) en nitrógeno se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (7.3 g, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.80 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

Etapla 125c. Una mezcla del compuesto de la etapa 125b (7.3 g, 32.24 mmol) y m-CPBA (16.69 g, 96.71 mmol) en DCM (70 ml) en nitrógeno se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter de petróleo (70 ml) y los sólidos se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío y se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (4.67 g, 60 %). ESIMS m/z = 243.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 125d. En la mezcla de LiAlH_4 (2.195 g, 57.84 mmol) y AlCl_3 (2.57 g, 19.27 mmol) se añadió el compuesto de la etapa 125c en porciones (4.674 g, 19.28 mmol) en THF (100 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO_3 saturada (3x200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo deseado como un aceite amarillo (3.0 g, 64 %). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

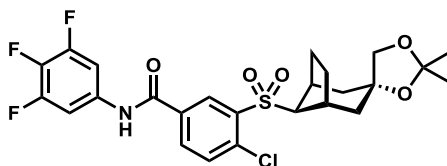
Etapla 125e. Et_3N (3.4 ml) y MsCl (1.2 ml) se añadió en gotas en la solución del compuesto de la etapa 125d (3 g, 12.27 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (625 mg, 16 %).

Etapla 125f. Una mezcla de compuestos de la etapa 1c (421 mg, 1.33 mmol), de la etapa 125e (513 mg, 1.59 mmol) y K_2CO_3 (366 mg, 2.63 mmol) en DMF (8 ml) se agitó durante 2 horas a 100°C . La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (3x100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a

cromatografía (sílice, acetato de etilo /éter de petróleo) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (240 mg, 33 %). ESIMS $m/z = 544.40 [M+H]^+$.

Etapla 125g. Una mezcla del compuesto de 125f (200 mg, 0.37 mmol) y m-CPBA (77 % p/p, 254 mg, 1.47 mmol) en DCM (4 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO_3 saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Pre-TLC, acetato de etilo/éter de petróleo) y se purificó adicionalmente mediante Pre-HPLC (MeCN/ H_2O , que contenía NH_4HCO_3) al 0.1 % para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (45 mg, 21 %). ESIMS $m/z = 576.40 [M+H]^+$.

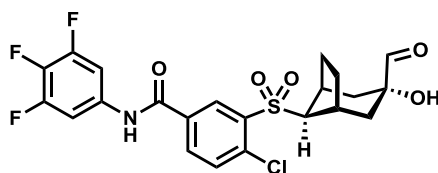
10 Ejemplo 128



A una solución del compuesto del título del Ejemplo 60 (452 mg, 0.897 mmol) en THF (4.5 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (5 ml, 40.7 mmol) y PPTS (45.1 mg, 0.179 mmol), después la mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 3 h. Se separó entre EtOAc y solución acuosa de NaHCO_3 .

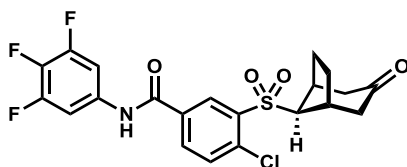
15 La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (457 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS $m/z = 542.10, 544.10 [M-H]^-$.

Ejemplo 129



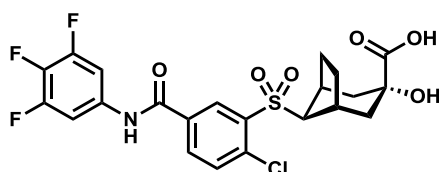
20 A una mezcla del compuesto de la etapa 60 (2.00 g, 3.97 mmol), DIPEA (3.47 ml, 19.84 mmol), y DMSO (6.2 ml, 87 mmol) en DCM (12 ml) se añadió complejo de SO_3 piridina (1.895 g, 11.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (1.59 g, 3.18 mmol, 80 % de rendimiento). ESI-MS $m/z = 500.055, 502.053 [M-H]^-$.

Ejemplo 130



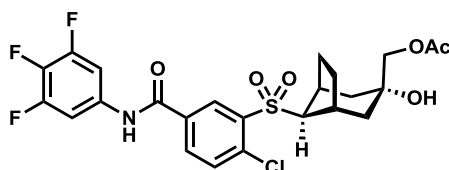
A una mezcla del compuesto de la etapa 60 (1.70 g, 3.37 mmol), y NaHCO_3 (1 M, 3.37 ml, 3.37 mmol) en DCM (17 ml) y THF (17 ml) se añadió NaIO_4 (1.443 g, 6.75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó (metanol caliente) para obtener el compuesto del título (1.45 g, 3.07 mmol, 91 % de rendimiento). ESI-MS $m/z = 470.045, 472.042 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 131



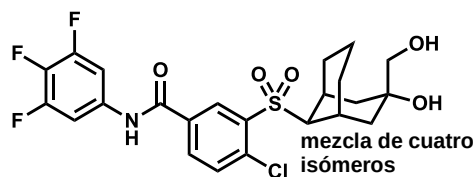
A una mezcla del compuesto de la etapa 129 (45 mg, 0.09 mmol), $\text{m KH}_2\text{PO}_4$ (85 mg, 0.628 mmol) y 2-metil-2-butenol (0.237 ml, 2.24 mmol) en *t*-BuOH (1.0 ml) y agua (0.33 ml) se añadió cloruro de sodio (80 %, 91 mg, 0.807 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se extrajo en la capa acuosa con NaOH 0.5 M. Acidificar con HCl 1 M a pH 2 después extraer con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (26 mg, 0.050 mmol, 56 % de rendimiento). ESI-MS $m/z = 516.082, 517.9 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 132



A una solución de compuestos del ejemplo 128 (123 mg, 0.226 mmol) en ácido acético/agua (1.6/0.4 ml) se agitó a 95°C durante 60 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (12 mg, 10 %). ESI-MS $m/z = 544.08, 546.08$.

Ejemplo 133



Etapa 133a. Una mezcla de 2-metilenpropano-1,3-diil diacetato (0.781 g, 4.53 mmol), Pd(OAc)₂ (0.061 g, 0.272 mmol), Ph₃P (0.285 g, 1.088 mmol), y 1-(ciclohex-1-en-1-il)-pirrolidina (1.0 ml, 6.35 mmol) en acetonitrilo (26 ml) se calentó a y se mantuvo a 65 °C durante 3 horas. Agua (13 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 65 °C. Se añadió salmuera saturada y se extrajo con MTBE. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ MTBE) para obtener el compuesto deseado (0.545 g, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 133b. Una solución del compuesto de la etapa a (545 mg, 3.63 mmol) en THF (18 ml) se enfrió a -78 °C seguido de la adición de LiAlH₄ (1 M en THF, 4.35 ml, 4.35 mmol). Después de agitarse durante 10 minutos, se inactivó con agua (0.2 ml), NaOH (1 M, 0.2 ml) y agua (0.6 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró sobre Celite y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (440 mg, 80 %), como una mezcla de diastereómeros la cual se usó en la siguiente etapa.

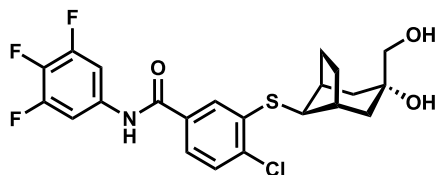
Etapa 133c. En una solución del compuesto de la etapa b (96 mg, 0.630 mmol) y Ph₃P (413 mg, 1.574 mmol) en THF (1.6 ml) se añadió DIAD (245 µl, 1.259 mmol) y 4-cloro-3-mercapto-N-(3,4,5-trifluorofenil)benzamida (100 mg, 0.315 mmol). Se calentó y se mantuvo a 65° durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (125 mg, 0.277 mmol, 88 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros.

Etapa 133d. En una solución del compuesto de la etapa c (54 mg, 0.119 mmol) en DMF (1.4 ml) y agua (0.075 ml) se añadió OsO₄ (2.5 % en *t*-BuOH, 0.075 ml, 5.97 µmol) y NMO (70 mg, 0.597 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1 M y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (62 mg) como una mezcla de diastereómeros, la cual se usó en la siguiente etapa.

Etapa 133e. A una solución de compuesto de la etapa d (62 mg, 0.128 mmol) en DMF (1 ml) y agua (0.05 ml) se añadió *m*-CPBA (77 %, 143 mg, 0.638 mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0.042 mmol, 33 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. ESI-MS m/z = 516.09, 518.09 [M-H]⁻.

5 Ejemplo 134



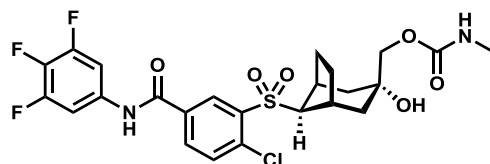
Etapla 134a. A una solución del compuesto de la etapa 39b (7.7g, 77.18 % en THF, 43 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió DBU (7.9 g, 5.2 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (14.4 g, 48 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 0.5 h antes de concentrarse hasta la sequedad. El residuo se disolvió en hexano (70 ml). La solución se lavó con HCl (0.5 M), agua, NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó con hexano (300 ml) y se concentró para obtener un aceite incoloro (16.8 g 92 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.67 (d, 2H), 2.46 (brs, 2H), 2.04 (dd, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

Etapla 134b. Una mezcla del compuesto de la etapa 134a (2.101 g, 5 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfo-lino (0.703 g, 6.00 mmol) en acetona-agua (4.5 ml /0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió óxido de osmio(VIII) (0.628 ml, 2.5 % en *t*-BuOH) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na₂S₂O₃ (1.58 g, 10 mmol) y agua (2 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó (EtOAc/agua). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de filtrado, el producto crudo se concentró para obtener el producto deseado (2.24 g, 99 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (t, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (brs, 2H), 1.99 (ddd, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).

Etapla 134c. Una suspensión de los compuestos de la etapa 134b (1.84 g, 5.81 mmol), trifenilfosfina (0.063 g, 0.024 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se desgasificó seguido de la adición de *t*-butóxido de potasio (1 M en THF, 5.32 ml, 5.32 mmol). En 5 minutos, se añadió el compuesto de la etapa 1c (2.2 g, 4.84 mmol) en THF (9 ml), y se agitó a 60 °C durante 24 h. Después de enfriarse, se diluyó con MBTE (60 ml), se filtró y se lavó con MTBE. La solución combinada se lavó con NaOH 0.5 N, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se filtró a través de un tapón de sílice corto (10 g de gel de sílice) y se lavó con EtOAc (50 ml). El compuesto orgánico combinado se concentró al vacío para

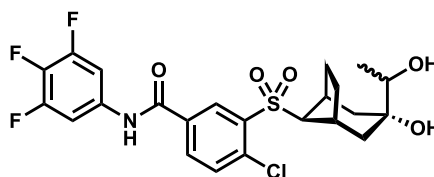
obtener el producto crudo y se recrystalizó a partir de MeOH para obtener el compuesto del título (1.91 g, 84 %). ESI-MS m/z = 470.08, 472.08.

Ejemplo 135



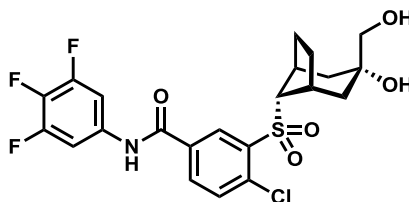
- 5 A una mezcla del compuesto de la etapa 60 (50 mg, 0.099 mmol), DIPEA (87 μ l, 0.496 mmol) y DBU (50 μ L, 0.332 mmol) en DMF (0.5 ml) se añadió etilisocianato (78 μ L, 0.992 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (5 mg, 8.70 μ mol, 33 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 573.11, 575.11 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 136



- 15 A una mezcla del compuesto de la etapa 129 (14 mg, 0.027 mmol) en THF (0.3 ml) a -78 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O , 50 μ L, 0.15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (10 mg, 0.019 mmol, 71 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 516.09, 518.09 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 137



- 20 **Etapla 137a.** En una solución del compuesto de la etapa 39b (1.00 g, 7.24 mmol), Ph_3P (3.23 g, 12.30 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (1.814 g, 10.85 mmol) en tolueno (14.5 ml) se añadió DIAD (2.11 ml, 10.85 mmol). Se calentó y se mantuvo a 90° durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto deseado (1.795 g, 6.25 mmol, 86 % de rendimiento).

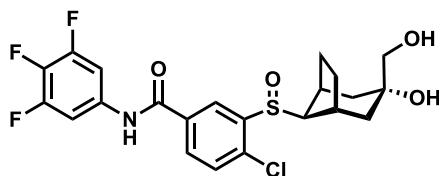
Etapla 137b. En una solución del compuesto de la etapa 137a (1.795 g, 6.25 mmol) en MeOH (30 ml) DCM (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0.863 g, 6.25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con MTBE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ MTBE) para obtener el compuesto deseado (688 g, 4.98 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapla 137c. En una solución del compuesto de la etapa 137b (0.688 g, 4.98 mmol) y 4-cloro-3-mercaptop-N-(3,4,5-trifluorofenil)benzamida (1.582 g, 4.98 mmol) en tolueno (12.4 ml) se añadió 2-(tributil-15-fosfanilideno)acetonitrilo (1.567 ml, 5.97 mmol). Se calentó y se mantuvo a 105° durante 18 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/MTBE) para obtener el compuesto deseado (0.673 g, 1.54 mmol, 31 % de rendimiento).

Etapla 137d. En una solución del compuesto de la etapa 137c (100 mg, 0.228 mmol) en acetona (0.95 ml) y agua (0.05 ml) se añadió OsO₄ (2.5 % en t-BuOH, 0.072 ml, 5.71 µmol) y NMO (134 mg, 1.142 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1 M y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado crudo (115 mg), el cual se usó en la siguiente etapa.

Etapla 137e. A una solución de compuesto de la etapa 137d (115 mg, 0.236 mmol) en DMF (1 ml) se añadió m-CPBA (77 %, 264 mg, 1.178 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (80 mg, 0.159 mmol, 67 % de rendimiento). ESI-MS *m/z* = 502.12, 504.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 138



Etapla 138a. A una solución del compuesto de la etapa 39b (7.7g, 77.18 % en THF, 43 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió DBU (7.9 g, 5.2 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (14.4 g, 48 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C

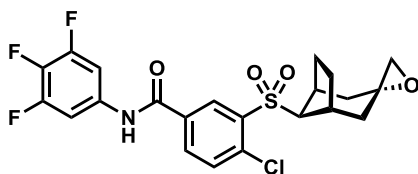
durante 0.5 h antes de concentrarse hasta la sequedad. El residuo se disolvió en hexano (70 ml). La solución se lavó con HCl (0.5 M), agua, NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó con hexano (300 ml) y se concentró para obtener un aceite incoloro (16.8 g 92 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.67 (d, 2H), 2.46 (brs, 2H), 2.04 (dd, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

Etapla 138b. Una mezcla del compuesto de la etapa 138a (2.101 g, 5 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfo-lino (0.703 g, 6.00 mmol) en acetona-agua (4.5 ml /0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió óxido de osmio(VIII) (0.628 ml, 2.5 % en *t*-BuOH) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na₂S₂O₃ (1.58 g, 10 mmol) y agua (2 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó (EtOAc/agua). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de filtrado, el producto crudo se concentró para obtener el producto deseado (2.24 g, 99 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (t, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (brs, 2H), 1.99 (ddd, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).

Etapla 138c. Una suspensión de los compuestos de la etapa 138b (1.84 g, 5.81 mmol), trifenilfosfina (0.063 g, 0.024 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se desgasificó seguido de la adición de *t*-butóxido de potasio (1 M en THF, 5.32 ml, 5.32 mmol). En 5 minutos, se añadió el compuesto de la etapa 1c (2.2 g, 4.84 mmol) en THF (9 ml), y se agitó a 60 °C durante 24 h. Después de enfriarse, se diluyó con MBTE (60 ml), se filtró y se lavó con MTBE. La solución combinada se lavó con NaOH 0.5 N, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Se filtró a través de un tapón de sílice corto (10 g de gel de sílice) y se lavó con EtOAc (50 ml). El compuesto orgánico combinado se concentró al vacío para obtener el 2.5 g del producto crudo (110 %).

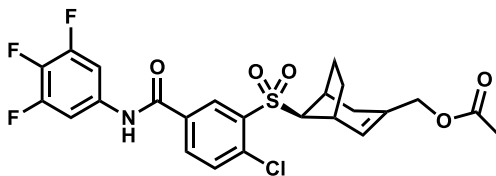
Etapla 138d. A la solución del compuesto de la etapa 138c (20 mg, 0.042 mmol) se añadió NBS (15 mg, 0.085 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de añadirse Na₂S₂O₃ acuoso (3 ml). El sólido blanco se recolectó al vacío y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y MTBE. Esta mezcla se recrystalizó, además, a partir de MeOH caliente para obtener el compuesto del título (7.7 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* = 486.08, 488.08 [M-H]⁻.

Ejemplo 139



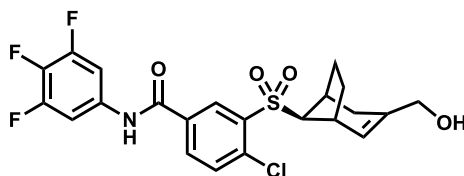
A una solución de compuesto del ejemplo 60 (3.02 g, 6.0 mmol) y DBU (1.83 g, 12.0 mmol) en THF anhidro (40 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (3.26 g, 10.8 mmol) lentamente durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse hasta la sequedad. Este producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona /hexanos) para obtener el compuesto del título (2.55 g, 88 %), ESI-MS m/z = 484.08, 486.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 140



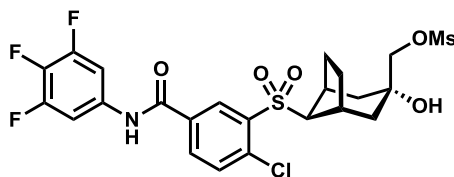
El compuesto del título (2.4 mg, 2 %) se aisló a partir del ejemplo 132. ESI-MS m/z = 526.08, 528.08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 141



A una solución del compuesto del título del Ejemplo 60 (113 mg, 0.224 mmol) en tolueno (11ml) se añadió ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metano-sulfónico (26.0 mg, 0.112 mmol), después se calentó a 90 °C y se mantuvo durante toda la noche. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (11 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS-ESI, M/Z = 484.06, 486.06 $[M-H]^-$.

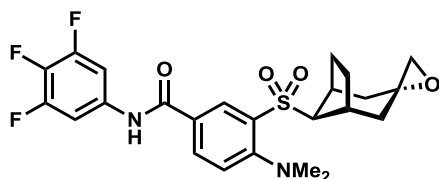
Ejemplo 142



A una mezcla del compuesto de la etapa 60 (1.00 g, 1.984 mmol), DIPEA (1.04 ml, 5.95 mmol) y DMAP (0.97 g, 7.94 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido metanosulfónico (0.691 g, 3.97 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

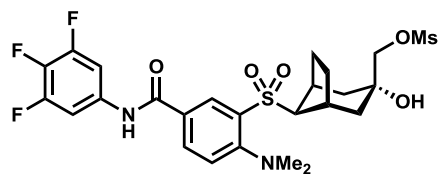
concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (452 mg, 0.777 mmol, 39 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 580.05, 582.05 $[M-H]^-$.

Ejemplo 143



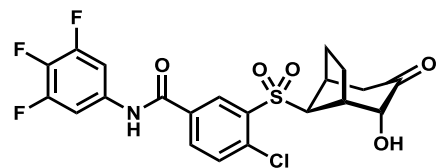
- 5 A una mezcla del compuesto de la etapa 139 (20 mg, 0.041 mmol) en etanol (0.9 ml) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2 M en THF, 103 μ L, 0.206 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. Se concentró la reacción del producto crudo. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (8 mg, 0.016 mmol, 39 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 493.14, 494.15 $[M-H]^-$.

10 Ejemplo 144



- Al compuesto del ejemplo 142 (21 mg, 0.036 mmol) se añadió dimetilamina (2 M en THF, 540 μ L, 1.08 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. Se concentró la reacción del producto crudo. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (10 mg, 0.017 mmol, 47 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 589.14, 590.13 $[M-H]^-$.

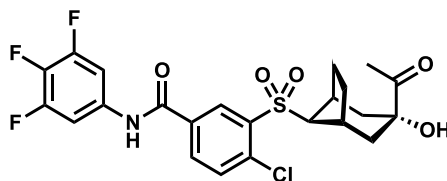
Ejemplo 146



- Etapla 146a.** A una solución del compuesto del título (209 mg, 0.444 mmol) del Ejemplo 130 en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0 °C se añadió iPr_2NEt (574 mg, 4.44 mmol) y TBSOTf (661 mg, 2.66 mmol), después la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 1 h. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (218 mg, 84 %) como un sólido blanco. MS-ESI, M/Z = 584.13, 586.13 $[M-H]^-$.

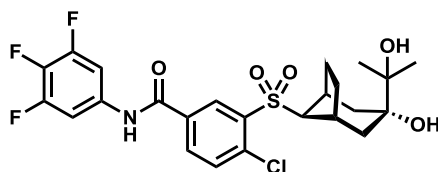
Etapla 146b. A una mezcla del compuesto de la Etapa 146a (73.6 mg, 0.126 mmol) en acetona (3.5 ml) y agua (0.70 ml) a temperatura ambiente se añadió NMO (44.1 mg, 0.377 mmol) y tetróxido de osmio (31.5 μ l, 2.51 μ mol). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó entre CH₂Cl₂ y solución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (47 mg, 77 %) como un sólido blanco. MS–ESI, M/Z = 486.04, 488.04 [M–H][–].

Ejemplo 150



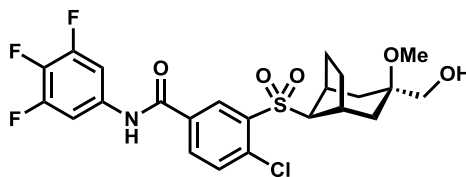
- 10 A una mezcla del compuesto del ejemplo 136 (75 mg, 3.97 mmol), DIPEA (0.132 ml, 0.753 mmol), y DMSO (0.439 ml, 3.19 mmol) en DCM (0.439 ml) a 0 °C se añadió complejo de SO₃ piridina (71 mg, 0.449 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (44
- 15 mg, 0.085 mmol, 59 %). ESI–MS *m/z* = 514.07, 516.07 [M–H][–].

Ejemplo 151



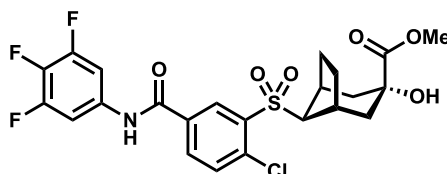
- A una mezcla del compuesto del ejemplo 150 (42 mg, 0.081 mmol) en THF (1.0 ml) a –78 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O, 0.136 ml, 0.407 mmol). La reacción se agitó a
- 20 temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (40 mg, 0.075 mmol, 93 % de rendimiento). ESI–MS *m/z* = 530.10, 532.11 [M–H][–].

Ejemplo 152



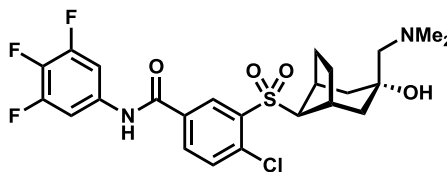
A una mezcla del compuesto del ejemplo 139 (30 mg, 0.062 mmol) en THF (0.5 ml) y MeOH (1.0 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0.1 ml, 1.298 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0.039 mmol, 63 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 516.09, 518.09 [M-H]⁻.

Ejemplo 153



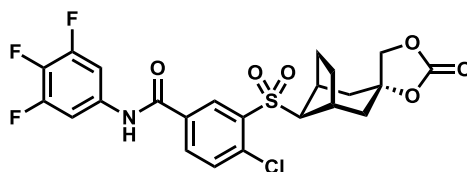
A una mezcla del compuesto del ejemplo 131 (10 mg, 0.019 mmol) en THF (0.5 ml) y MeOH (1.0 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl (4 M en dioxano, 0.05 ml, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (8 mg, 0.015 mmol, 78 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 530.08, 532.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 154



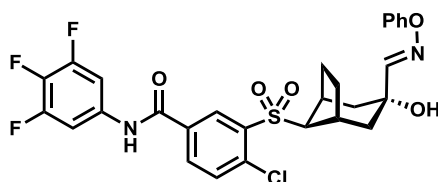
A una mezcla del compuesto del ejemplo 129 (100 mg, 0.199 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 0.1 ml, 0.20 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetoborohidruro de sodio (68 mg, 0.319 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (20 mg, 0.038 mmol, 19 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 529.12, 531.12 [M-H]⁻.

Ejemplo 155



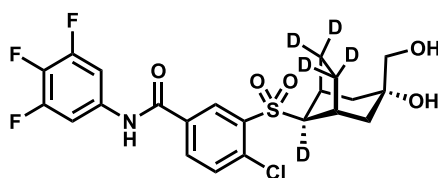
- 5 A una mezcla del compuesto del ejemplo 60 (50 mg, 0.099 mmol), DIPEA (0.035 ml, 0.198 mmol) y DMAP (2.4 mg, 0.198 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió trifosgeno (35 mg, 0.119 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (15 mg, 0.028 mmol, 29 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 528.05, 530.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 157



- 10 A una mezcla del compuesto del Ejemplo 129 (50 mg, 0.10 mmol) en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloreuro de O-fenilhidroxilamina (22 mg, 0.149 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después la reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (16 mg, 0.027 mmol, 27 %). ESI-MS m/z = 591.10, 593.10 [M-H]⁻.

15 Ejemplo 159



- 20 **Etapa 159a.** Se añadieron ciclopentanona-3,3,4,4-d₄ (10 g, 113 mmol), pirrolidina (10.36 ml, 8.84 g, 124 mmol) y tolueno (30 ml) en un RBF de 100 ml equipado con un separador de agua Dean-Stark. Después se añadió p-TsOH.H₂O (0.107 g, 0.565 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a 118°C durante 4 h. Después se condensó a la mitad del volumen a presión reducida. La mezcla se destiló al vacío (93–98 °C/22~26 mbar) para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (8.1 g, 50 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (s, 1H), 2.80 (t, 4H), 2.36 (s, 2H), 1.51 (t, 4H).

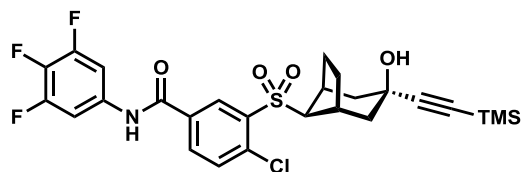
Etapa 159b. En la mezcla de diacetato de 2-metilenpropano-1,3-diilo (10.96 g, ~90 % p/p, 9.87 g, 57.3 mmol), Ph₃P (301 mg, 1.147 mmol) y diacetato de paladio (129 mg, 0.573 mmol, se añadió el

compuesto de la etapa 159a (8.1 g, 57.3 mmol). La reacción se desgasificó y se rellenó con nitrógeno y se calentó a 65°C durante 2 h. Se añadió lentamente HCl (0.5 M, 20 ml). Se agitó a 65°C durante 2 h antes de enfriarse. Se separó (Agua / hexano). La fase acuosa se extrajo dos veces con Hexanos. La fase orgánica se lavó con HCl (0.5 M), agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de filtrarse y concentrarse, el residuo se destiló (b.p. 75–82 °C/10 mbar), para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (4.1 g, 51 %). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (s, 2H), 2.72 (dd, 2H), 2.45 (dd, 2H), 2.25 (t, 2H).

Etapla 159c. El compuesto deseado se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 159b y LiAlD₄ según las condiciones descritas en la etapa 39b y se usó directamente en la siguiente etapa.

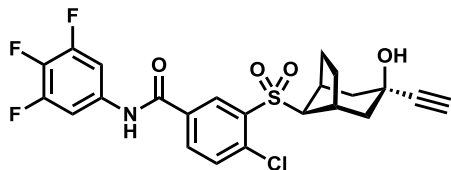
Etapla 159d. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 159c según las secuencias de la etapa 138a a 138c, después las condiciones en la etapa 133e. ESI–MS *m/z* = 507.10, 509.10 [M–H][–].

Ejemplo 160



A una solución de etiniltrimetilsilano (0.15 ml, 1.06 mmol) en THF (1 ml) a –78 °C se añadió *n*-BuLi (1.6 M en hexano, 0.66 ml, 1.06 mmol). Esto se mantuvo a –78 °C durante 1 h. A esto se añadió una solución del compuesto del ejemplo 129 (100 mg, 0.212 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos /acetona) para obtener el compuesto del título (46 mg, 0.028 mmol, 38 % de rendimiento). ESI–MS *m/z* = 568.11, 570.10 [M–H][–].

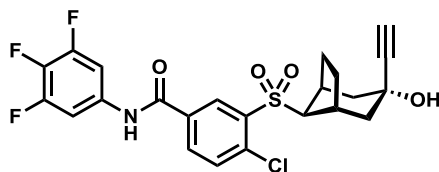
Ejemplo 161



Etapla 161. A una mezcla del compuesto de la etapa 160 (42 mg, 0.074 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente se añadió K₂CO₃ (20 mg, 0.147 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase

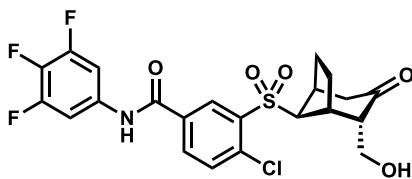
orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ acetona) para obtener el compuesto del título (33 mg, 0.066 mmol, 90 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 496.10, 498.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 162



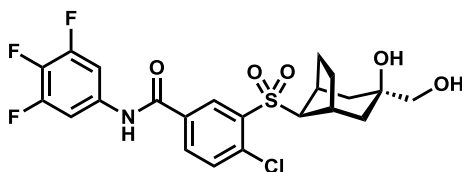
5 **Etapla 162.** A una solución del compuesto del ejemplo 129 (175 mg, 0.349 mmol) y dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (0.105 ml, 0.697 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) a 0 °C se añadió Cs₂CO₃ (454 mg, 1.395 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se
10 sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (74 mg, 0.149 mmol, 43 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 496.06, 498.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 163



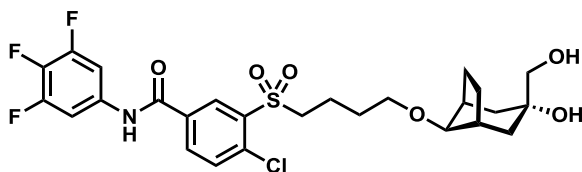
15 **Etapla 163.** A una solución de pivalato de yodometilo (0.1 ml, 0.642 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C se añadió el complejo de cloruro de isopropilmagnesio – cloruro de litio (1.3 M en THF, 0.6 ml, 0.771 mmol). Después de agitar durante 15 minutos se añadió una solución del compuesto de la etapa EP-025336 (121 mg, 0.257 mmol) en THF (1.5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a
20 cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (25 mg, 0.049 mmol, 19 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 500.06, 502.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 164



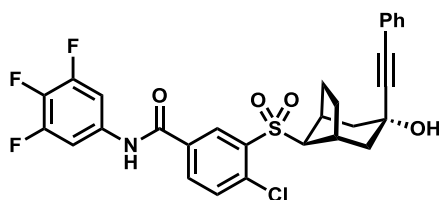
A una solución del compuesto de la etapa EP-025538 (48 mg, 0.098 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0.1 ml, 1.298 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (33 mg, 0.064 mmol, 66 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 502.08, 504.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 165



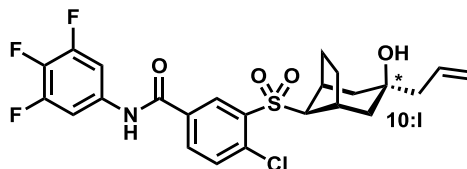
El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 60 (Método B). ESI-MS m/z = 574.13, 576.13 [M-H]⁻.

Ejemplo 167



A una solución del compuesto del ejemplo 162 (20 mg, 0.040 mmol), DIPEA (0.1 ml, 0.702 mmol), y yodobenceno (9 µl, 0.08 mmol) en DMF (0.4 ml) a temperatura ambiente se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (2.8 mg, 4.0 µmol), CuI (1.5 mg, 8.0 µmol), y PPh₃ (8.0 µmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (11 mg, 0.019 mmol, 48 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 572.09, 574.10 [M-H]⁻.

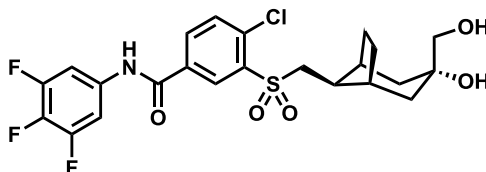
Ejemplo 173



A una solución del ejemplo 130 (50 mg, 0.106 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se añadió solución de bromuro de alilmagnesio (1 M en THF, 0.5 ml, 0.5 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y

salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (24 mg, 44 % de rendimiento). ESI-MS $m/z = [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 177



5

Etapla 177a. A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3.89 g, 11.3 mmol) THF (5.0 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (1.70 g, 15.1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución del compuesto de la etapa 39a (1.03 g, 7.56 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/MBTE) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.21 g, 97 %).

10

Etapla 177b. A una solución del compuesto de la etapa 177a (1.21 g, 7.37 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl (3 ml 3 N, 9.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de THF y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, K_2CO_3 al 10 %, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró para obtener una mezcla de dos diastereómeros (~2.5/1) (0.97 g, 88 %).

15

Etapla 177c. A una solución de compuestos de la etapa 177b (0.97 g, 6.46 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió NaBH_4 (0.24 g, 6.46 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener una mezcla de dos diastereómeros (0.98 g, 100 %).

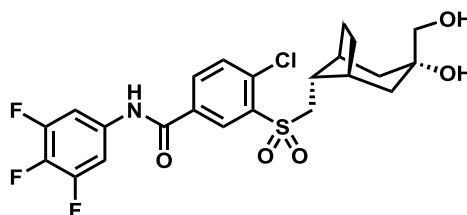
20

Etapla 177d. A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (0.856 g, 2.69 mmol) y compuestos de la etapa 177c (0.41 g, 2.69 mmol) en tolueno-THF (5.0 ml/5.0 ml) se añadió 2-(tributil-1 β -fosfanilideno)acetonitrilo (0.78 g, 3.23 mmol), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MBTE, se lavó con NaOH (0.5 N), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, se pasó por columna de sílice para obtener los productos deseados como una mezcla de dos diastereómeros (1.02 g, 84 %). ESI-MS $m/z = 450.09, 452.09$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

25

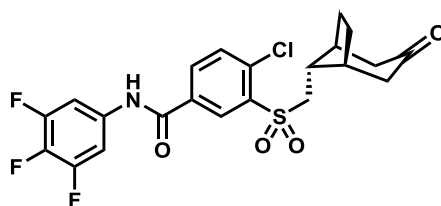
Etapla 177e. A una suspensión de compuestos de la etapa 177d (0.88 g, 1.95 mmol), NMO (1.14 g, 9.74 mmol) en acetona-agua (7.0 ml/1.0 ml) a temperatura ambiente se añadió tetróxido de osmio (0.76 ml de solución al 2.5 % en *t*-BuOH, 0.049 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con Na₂SO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, HCl 3 N, NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener una mezcla de dos diastereómeros como un sólido blanco (0.85 g, 84 %) y dos diastereómeros (100 mg) se separaron mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (0.024 g). ESI-MS *m/z* = 516.08, 518.08 [M-H]⁻.

10 Ejemplo 178



El compuesto del título (0.061 g) se aisló a partir del ejemplo 177. ESI-MS *m/z* = 516.08, 518.08 [M-H]⁻.

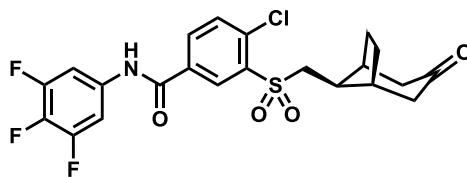
Ejemplo 179



15 A los compuestos del ejemplo 177 y 178 (0.75 g, 1.448 mmol) en THF-agua (20 ml/5.0 ml) se les añadió peryodato de sodio (0.619 g, 2.90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener una mezcla de dos diastereómeros como un sólido blanco (0.67 g, 95 %) y dos diastereómeros (100 mg) se separaron mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (0.059 g). ESI-MS *m/z* = 484.06, 486.06 [M-H]⁻.

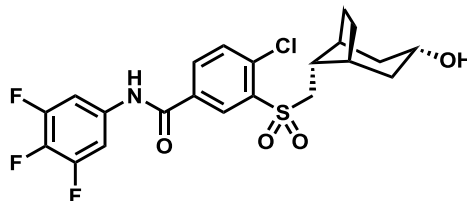
20

Ejemplo 180



El compuesto del título (0.024 g) se aisló a partir del ejemplo 179. ESI-MS m/z = 484.06, 486.06 $[M-H]^-$.

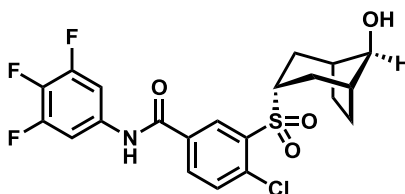
Ejemplo 181



5

A una mezcla agitada del compuesto del Ejemplo 179 (50 mg, 0.10 mmol) en MeOH (2.0 ml) a 0 °C se añadió NaBH_4 (7.8 mg, 0.21 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuosa, y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se separó mediante prep-
10 HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (24 mg, 48 %). ESI-MS m/z = 486.07, 488.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 183

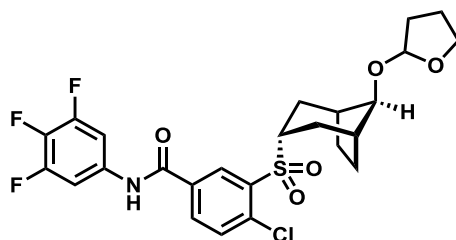


Al compuesto del ejemplo 191 (0.32 g, 0.72 mmol) en THF (3.0 ml) se añadió *m*CPBA (0.45 g 77
15 %, 2.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, NaHCO_3 y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se recristalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (0.26 g, 75 %). ESI-MS m/z = 472.06, 474.06 $[M-H]^-$.

.

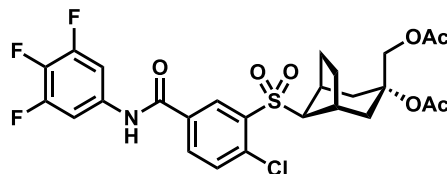
Ejemplo 184

20



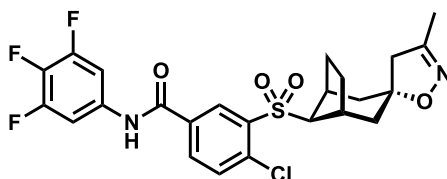
El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 183. ESI-MS m/z = 542.10, 544.10 $[M-H]^-$.

Ejemplo 185



- 5 A una solución del compuesto de Ejemplo 60 (213 mg, 0.423 mmol) en CH_2Cl_2 (4.2 ml) a 0 °C se añadió iPr_2EtN (369 μ l, 2.11 mmol), Ac_2O (120 μ l, 1.27 mmol) y DMAP (51.6 mg, 0.423 mmol), después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante toda la noche. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título (79 mg, 32 %
- 10 de rendimiento) como un sólido blanco. MS-ESI, M/Z = 586.09, 588.09 $[M-H]^-$.

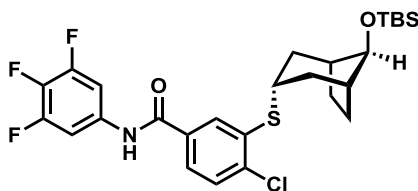
Ejemplo 188



- Etapla 188a:** A una solución de la etapa 39c (200 mg, 0.106 mmol), nitrato de etilo (45 mg, 0.60 mmol) y 3 gotas de TEA en benceno, se añadió isocinato de fenilo se añadió en gotas y se agitó 2 h
- 15 a temperatura ambiente antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (22 mg, 10 %). ESI-MS m/z = 493.09, 495.09 $[M-H]^-$.

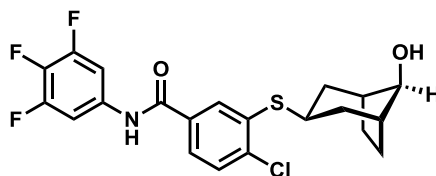
- Etapla 188b:** En la solución del compuesto de la etapa 188a (22 mg, 0.044 mmol) en NMP (1 ml), se añadió *m*-CPBA (77 % p/p, 50 mg, 0.22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda
- 20 la noche. El producto crudo se purificó directamente en prep-HPLC (amortiguador NH_4HCO_3 20 nm y ACN) para obtener el compuesto del título (17 mg, 73 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 525.08, 527.08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 189



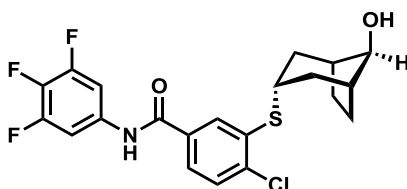
A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1c (2.478 g, 7.80 mmol), el diastereómero polar de la etapa 191c (2.0 g, 7.80 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió 2-(tributil-15-fosfanilideno)acetonitrilo (4.09 ml, 15.60 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MBTE, se lavó con NaOH (0.5 N), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se pasó por columna de sílice para obtener el compuesto deseado (3.9 g, 90 %). ESI-MS m/z = 554.15, 556.15 [M-H]⁻.

Ejemplo 190



Una suspensión del compuesto del ejemplo 189 (7.1 g, 12.77 mmol) en MeOH (300 ml) a temperatura ambiente se añadió con HCl (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, K₂CO₃ al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado como un sólido blanco (4.52 g, 80 %). ESI-MS m/z = 440.07, 442.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 191



Etapa 191a. A un compuesto agitado de la etapa 39b (4.22 g, 23.5 mmol) y imidazol (4.00 g, 58.8 mmol) en DMF (45 ml) a 0 °C se añadió TBSCl (4.25 g, 28.2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con MBTE y la mezcla se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/MBTE) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (5.94 g, 100 %).

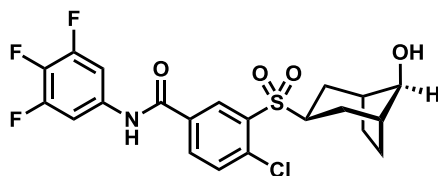
Etapa 191b. Un compuesto en suspensión de la etapa 191a (5.94 g, 23.53 mmol) en dioxano-agua (72 ml/24 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,6-dimetilpiridina (5.48 ml, 47.1 mmol), óxido de osmio(VIII) (5.91 ml, 0.471 mmol) y peryodato de sodio (20.13 g, 94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso, se extrajo con MBTE, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía en una columna de sílice para obtener el producto deseado como un sólido blanco (5.03 g, 84 %).

Etapa 191c. A una solución del compuesto de la etapa 191b (5.0 g, 19.7 mmol) en MeOH (50 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (1.12 g, 29.6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con MBTE, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/MBTE) para obtener el diastereómero menos polar (1.83 g, 36 %) y otro diastereómero como un sólido blanco (2.0 g, 39 %).

Etapa 191d. A una solución agitada del diastereómero menos polar de la etapa 191c (315 mg, 1.23 mmol) y el compuesto de la etapa 1c (390 mg, 1.23 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 2-(tributil-15-fosfanilideno)acetonitrilo (0.81 ml, 3.07 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 60 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MBTE, se lavó con NaOH (0.5 N), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se pasó por columna de sílice para obtener el compuesto deseado (362 mg, 53 %). ESI-MS m/z = 554.15, 556.15 [M-H]⁻.

Etapa 191e. Una suspensión del compuesto de la etapa 191d (0.53 g, 0.95 mmol) en MeOH (11 ml) a temperatura ambiente se añadió con HCl (1.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, K₂CO₃ al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de EtOAc/hexanos para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0.33 g, 78 %). ESI-MS m/z = 440.07, 442.07 [M-H]⁻.

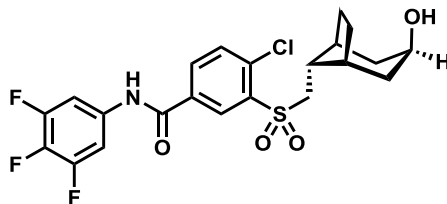
Ejemplo 192



A una solución del compuesto del ejemplo 190 (0.32 g, 0.72 mmol) NMP (3.0 ml) se añadió *m*CPBA (0.45 g 77 %, 2.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente 20 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó

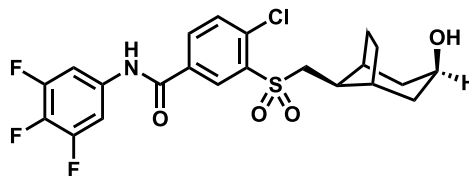
con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (0.26 g, 75 %). ESI-MS m/z =472.06, 474.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 193



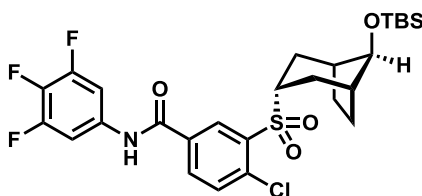
- 5 El compuesto del título (18 mg, 36 %) se aisló a partir del ejemplo 181. ESI-MS m/z = 484.06, 486.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 194



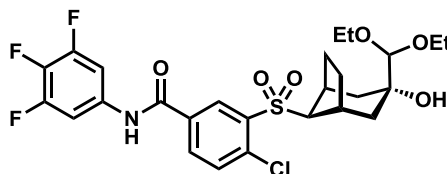
El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 182. ESI-MS m/z = 484.06, 486.06 [M-H]⁻.

10 Ejemplo 195



- A una solución del compuesto del ejemplo 189 en (96 mg, 0.172 mmol) THF (2.0 ml) se añadió *m*CPBA (0.11 g 77 %, 0.48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (65 mg, 68 %). ESI-MS m/z =586.15, 588.15 [M-H]⁻.

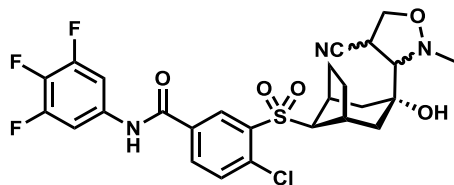
Ejemplo 197



- 20 Una solución del ejemplo 129 (35 mg, 0.07 mmol), N-metilhidroxilamina (6 mg, 0.07 mmol) en EtOH (3 ml), se agitó 2 h a 55 °C antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía

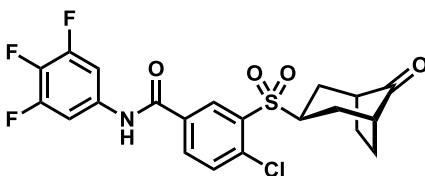
(sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (11 mg, 30 %). ESI-MS m/z = 574.12, 576.12 $[M-H]^-$.

Ejemplo 200



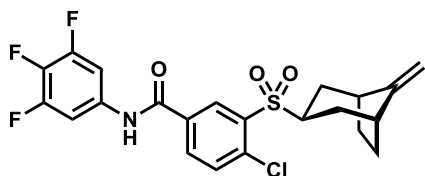
- 5 Una solución del compuesto del ejemplo 196 (30 mg, 0.057 mmol) y acrilato de metilo (0.5 ml, 5.55 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción cruda se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (19 mg, 0.031 mmol, 55 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 582.16, 584.16 $[M-H]^-$.

Ejemplo 206



- 10 A una solución del compuesto del ejemplo 183 (1.8 g, 3.8 mmol) en DMSO (10 ml) a temperatura ambiente se añadió IBX (4.3 g, 15.3 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 20 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso, $NaHCO_3$ y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para
- 15 obtener el compuesto del título (1.65 g, 92 %). ESI-MS m/z = 470.04, 472.04 $[M-H]^-$.

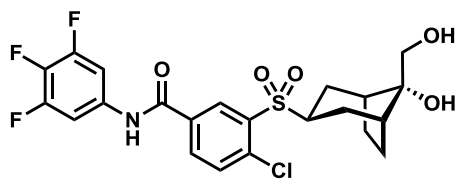
Ejemplo 207



- A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.47 g, 1.3 mmol) THF (1.1 ml) a 0 °C se añadió t -BuOK (0.20 g, 1.8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente
- 20 durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto del ejemplo 206 (0.21 g, 0.44 mmol) en THF (3.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice,

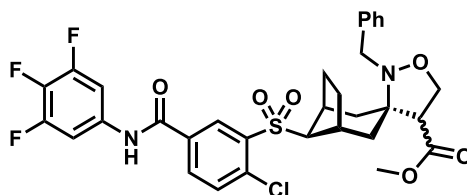
hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (90 mg, 43 %). ESI-MS $m/z = 468.06.08, 470.06 [M-H]^-$.

Ejemplo 208



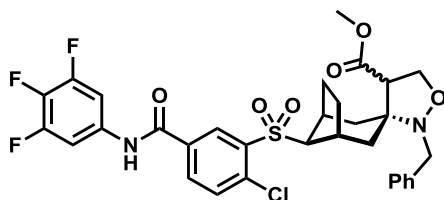
- 5 A una suspensión del compuesto del ejemplo 207 (89 mg, 0.19 mmol) y NMO (67 mg, 0.57 mmol) en acetona-agua (3 ml/0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió tetróxido de osmio (0.24 ml de solución al 2.5 % en *t*-BuOH, 0.019 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con Na₂SO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, HCl 3 N, NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de MeOH para
10 obtener el compuesto del título (40 mg, 42 %). ESI-MS $m/z = 502.07, 504.07 [M-H]^-$.

Ejemplo 211



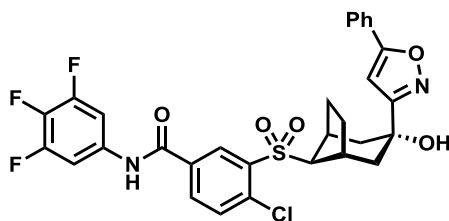
- La solución del ejemplo 130 (100 mg, 0.21 mmol) e HCl de N-bencilhidroxilamina (68 mg, 0.42 mmol) se agitó en piridina durante 3 horas antes de concentrarse y se mantuvo al vacío durante toda
15 la noche. A esta mezcla, se añadió acrilato de metilo (91 mg, 1.05 mmol) y tolueno (2 ml). Se calentó a 90 °C durante 3 horas antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (11 mg, 30 %). ESI-MS $m/z = 661.14, 663.13 [M-H]^-$.

Ejemplo 212



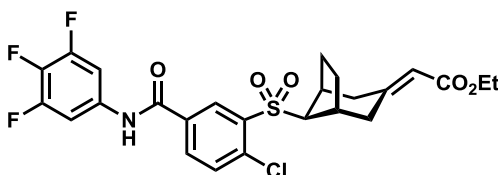
- 20 El compuesto del título se aisló a partir de la misma reacción de preparación del Ejemplo 211. ESI-MS $m/z = 661.13, 663.13 [M-H]^-$.

Ejemplo 220



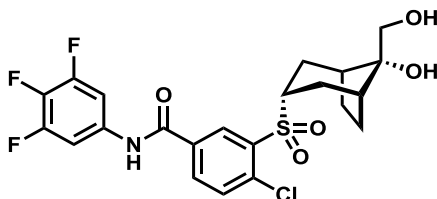
En la solución del ejemplo 129 (38 mg, 0.074 mmol) y fenil acetileno (0.5 ml) en MeOH (1 ml) agua (0.2 ml) y THF (0.5 ml), se añadió fenil-13-yodanediil bis(2,2,2-trifluoroacetato). Se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (12 mg, 26 %). ESI-MS m/z = 615.09, 617.09 $[M-H]^-$.

Ejemplo 221



En la solución de etil 2-(diethoxifosforil)acetato (100 mg, 0.64 mmol) en THF (2 ml), se añadió NaH (60 % p/p, 26 mg, 0.64 mmol) y se agitó 30 minutos. Ejemplo 130 (100 mg, 0.21 mmol) se añadió y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (73 mg, 63 %). ESI-MS m/z = 540.08, 542.08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 223

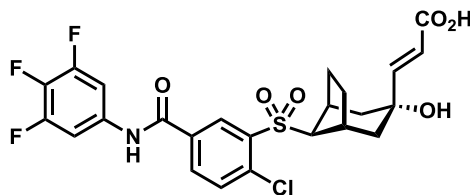


Etapla 223a. Una solución del compuesto del ejemplo 190 (4.52 g, 10.2 mmol) en DMSO (30 ml) a temperatura ambiente se añadió IBX (4.3 g, 15.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso, $NaHCO_3$ y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener la cetona deseada (4.42 g, 98 %). ESI-MS m/z = 438.05, 440.05 $[M-H]^-$.

Etapa 223b. A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.24 g, 0.67 mmol) THF (1.0 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (0.11 g, 1.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto de la etapa 223 a (0.15 g, 0.34 mmol) en THF (1.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.36 g, 75 %). ESI-MS *m/z* = 436.08, 438.07 [M-H]⁻.

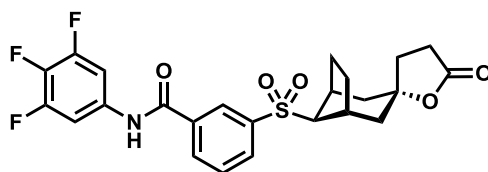
Etapa 223c. A una suspensión del compuesto de la etapa 223b (0.14 g, 0.298 mmol) y NMO (0.209 g, 1.788 mmol) en acetona-agua (3ml/0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió tetróxido de osmio (0.374 ml, 0.030 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se inactivó con Na₂SO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, HCl 3 N, NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró para obtener una mezcla de sulfona y sulfóxido. A una mezcla de sulfona y sulfóxido en NMP (2 ml) se añadió *m*CPBA (0.16 g 77 %, 0.72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (78 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* = 502.07, 504.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 225



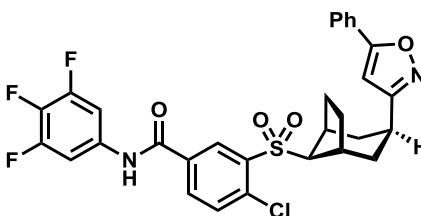
En la solución del ejemplo 222 (27 mg, 0.047 mmol) en THF (1 ml), se añadió LiOH (1 M, 1 ml) acuoso y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (7 mg, 27 %). ESI-MS *m/z* = 542.06, 544.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 227



En la solución del ejemplo 222 (17.5 mg, 0.03 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió Pd/C (10 % p/p, 3 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (balón) durante toda la noche. Se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante prep-HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 63 %). ESI-MS $m/z = 492.11 [M-H]^-$.

Ejemplo 239

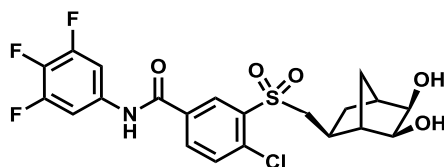


Etapla 239a. En la solución de la etapa 106 ejemplo (500 mg, 1.0 mmol) en THF, se añadió DMP (522 mg, 1.2 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de EtOAc y agua. La mezcla resultante se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se separó (EtOAc/agua). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de la concentración, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto deseado (410 mg, 82 %).

Etapla 239b. En la solución de la etapa 239a ejemplo (310 mg, 0.64 mmol) en piridina, se añadió HCl de hidroxilamina (89 mg, 1.28 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto deseado (45 mg, 14 %). ESI-MS $m/z = 499.07, 501.07 [M-H]^-$.

Etapla 239c. En la solución de la etapa 239b (38 mg, 0.074 mmol) y fenil acetileno (0.5 ml) en MeOH (1 ml) agua (0.2 ml) y THF (0.5 ml), se añadió fenil-I3-yodanediil bis(2,2,2-trifluoroacetato) (64 mg, 0.15 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (9 mg, 21 %). ESI-MS $m/z = 599.10, 601.10 [M-H]^-$.

Ejemplo 241

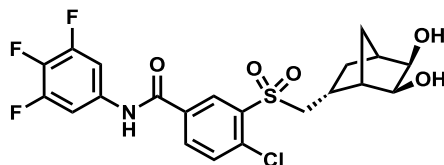


Etapa 241a. (Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metil metanosulfonato (1.6 g, 7.91 mmol) y NMO (1.85 g, 15.82 mmol) en acetona-agua (12ml/3 ml) se añadió tetróxido de osmio (4.97 ml de solución al 2.5 % en *t*-BuOH, 0.396 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado acuoso, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró para obtener ((1S,4S,5S,6R)-5,6-dihidroxibiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil metanosulfonato (1.4 g, 75 % de rendimiento).

Etapa 241b. A una solución agitada de los compuestos de la etapa 1c (0.89 g, 2.8 mmol) y la etapa 241a (0.63 g, 2.7 mmol) en THF (6.0 ml) se añadió KO^{*t*}Bu (0.33 g, 2.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaOH 0.5 N, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, se pasó por columna para obtener el compuesto deseado (1.07 g, 88 %). ESI-MS *m/z* =456.06, 458.06 [M-H]⁻.

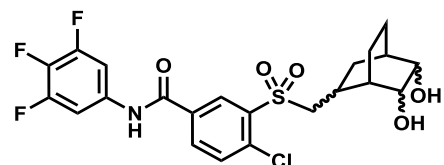
Etapa 241c. A una solución del compuesto de la etapa 241b (0.36 g, 0.78 mmol) en NMP (4.0 ml) se añadió *m*CPBA (0.49 g 77 %, 2.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 53 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se pasó por prep-HPLC para obtener el compuesto del título (36 mg, 9.3 %). ESI-MS *m/z* =488.05, 490.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 242



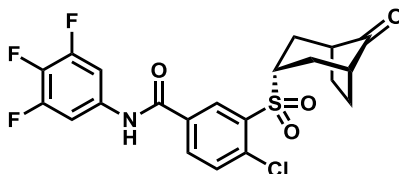
El compuesto del título (128 mg, 33 %) se aisló a partir del ejemplo 241. ESI-MS *m/z* = 488.05, 490.05 [M-H]⁻.

Ejemplo 243



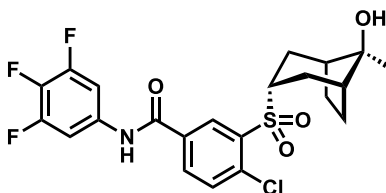
El compuesto del título cuya estructura se asignó tentativamente se sintetizó mediante el uso de procedimientos similares al descrito en el ejemplo 241. ESI-MS m/z = 502.07, 504.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 245



- 5 A una solución del compuesto del ejemplo 192 (1.8 g, 3.8 mmol) en DMSO (10 ml) a temperatura ambiente se añadió IBX (4.3 g, 15.3 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 20 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso, $NaHCO_3$ y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (1.65 g, 92 %). ESI-MS m/z = 470.04, 472.04 $[M-H]^-$.

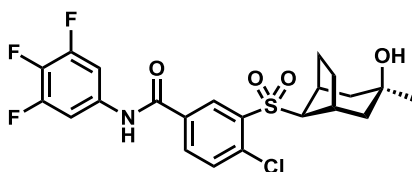
10 Ejemplo 246



- Etapla 246a.** A una solución del compuesto del ejemplo 245 (0.17 g, 0.36 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0.24 g, 1.1 mmol) en DMSO (2.0 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (0.12 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener los dos diastereómeros (0.12 g, 69 %). ESI-MS m/z = 484.06, 486.06 $[M-H]^-$.

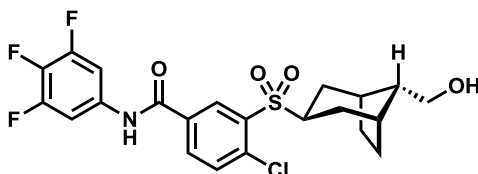
- Etapla 246b.** A una solución del compuesto de la etapa 264b (60 mg, 0.12 mmol) THF (1.0 ml) a 0 °C se añadió superhidruro (0.48 ml de solución 1 M en THF, 0.48 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución de H_2O_2 al 50 % (0.40 g, 5.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, Na_2SO_3 acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Prep-TLC (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (23 mg, 38 %). ESI-MS m/z = 486.07, 488.07 $[M-H]^-$.

Ejemplo 247



El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 106. ESI-MS m/z = 486.09, 488.09 $[M-H]^-$.

Ejemplo 249



5

Etapla 249a. A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (0.47 g, 1.36 mmol) THF (2.0 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (0.23 g, 2.03 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución del compuesto del ejemplo 206 (0.32 g, 0.68 mmol) en THF (4.0 ml) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y 60 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.17 g, 50 %). ESI-MS m/z = 498.08, 500.07 $[M-H]^-$.

10

Etapla 249b. Una solución del compuesto de la etapa 249 a (0.12g, 0.24 mmol) en THF (5.0 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl (2 ml 3 N, 6.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de THF y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, K₂CO₃ al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener dos diastereómeros (0.114 g, 98 %). ESI-MS m/z = 484.06, 486.06 $[M-H]^-$.

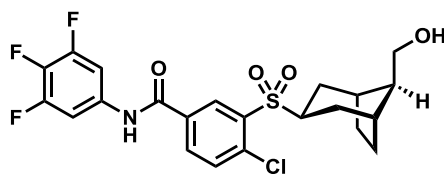
15

Etapla 249c. A una solución de compuestos de la etapa 249b (76 mg, 0.16 mmol) en THF-MeOH (3.0 /1.0 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (12 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente (8.0 mg, 10 %). ESI-MS m/z = 486.08, 488.07 $[M-H]^-$.

20

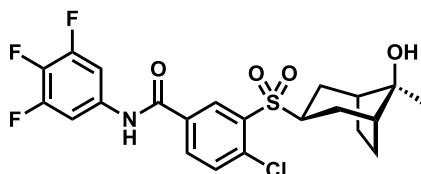
25

Ejemplo 250



El compuesto del título (27 mg, 34 %) se aisló a partir del ejemplo 249. ESI-MS m/z = 486.07, 488.07 $[M-H]^-$.

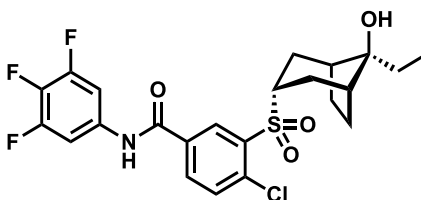
Ejemplo 251



5

El compuesto del título (18 mg, 30 %) se aisló a partir del ejemplo 246. ESI-MS m/z = 486.07, 488.07 $[M-H]^-$.

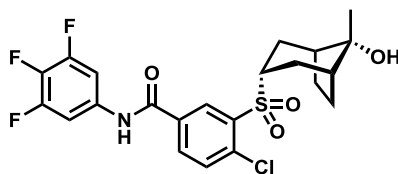
Ejemplo 252



- 10 **Etapla 252a.** A una solución de los compuestos de la etapa 223a (44 mg, 0.10 mmol) en THF (1.0 ml) a 0 °C se añadió EtMgBr (0.14 ml de solución 3 M en éter, 0.42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para
- 15 obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (20 mg, 43 %). ESI-MS m/z = 468.10, 470.10 $[M-H]^-$.

- Etapla 252b.** A una solución del compuesto de la etapa 252a (20 mg, 0.043 mmol) NMP (1.0 ml) se añadió *m*CPBA (34 mg 77 %, 0.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso, $NaHCO_3$ y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se
- 20 extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante Prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (12 mg, 56 %). ESI-MS m/z = 500.09, 502.09 $[M-H]^-$.

Ejemplo 253

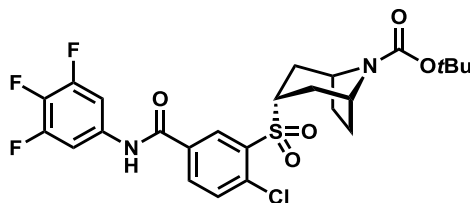


Etapla 253a. A una solución del compuesto del ejemplo 223 (72 mg, 0.14 mmol) y DMAP (69 mg, 0.56 mmol) en DMF (1.0 ml) a 0 °C se añadió anhídrido metanosulfónico (49 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, la cual se usa en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z =580.05, 582.04 [M-H]⁻.

Etapla 253b. Una solución del compuesto de la etapa 253a (83 mg, 0.14 mmol) y Cs₂CO₃ (0.19 g, 0.56 mmol) en DMF (1.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, la cual se usa en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z =484.06, 486.06 [M-H]⁻.

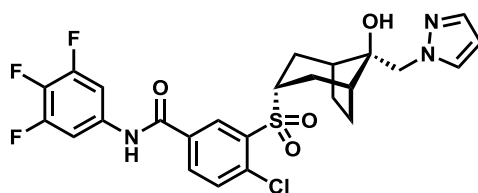
Etapla 253c. A una solución del compuesto de la etapa 253b (60 mg, 0.12 mmol) THF (1.0 ml) a 0 °C se añadió superhidruro (0.48 ml de solución 1 M en THF, 0.48 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución de H₂O₂ al 50 % (0.40 g, 5.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, Na₂SO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 48 %). ESI-MS m/z =486.07, 488.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 255



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 1c mediante el uso de procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 139. ESI-MS m/z = 557.11, 559.11[M-H]⁻.

Ejemplo 256

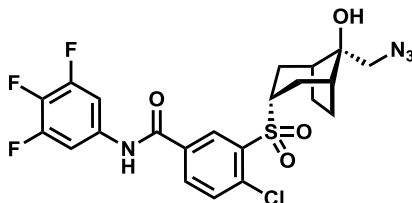


Etapa 256a. A una solución del compuesto de la etapa 223a (1.76 g, 4.0 mmol) y yoduro de trimetil-sulfoxonio (1.76 g, 8.0 mmol) en DMSO (20 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (1.12 g, 10 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.36 g, 75 %). ESI-MS $m/z = 452.07, 454.07 [M-H]^-$.

Etapa 256b. A una solución de pirazol (0.136 g, 2.0 mmol) en DMF (1.0 ml) se añadió NaH (56 mg 60 %, 1.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto de la etapa 256a (91mg, 0.20 mmol) en DMF (0.5 ml) y se agitó 60 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (94 mg, 90 %). ESI-MS $m/z = 520.11, 522.11 [M-H]^-$.

Etapa 256c. A una solución del compuesto de la etapa 256b (13mg, 0.025 mmol) NMP (0.3 ml) se añadió *m*CPBA (33 mg 77 %, 0.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (8.2 mg, 59 %). ESI-MS $m/z = 552.09, 554.09 [M-H]^-$.

Ejemplo 257

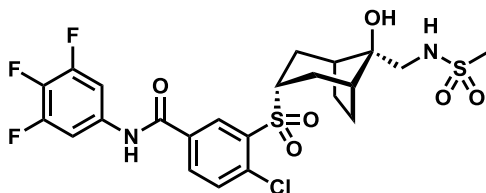


Etapa 257a. A una solución agitada del compuesto de la etapa 256a (78 mg, 0.17 mmol) en DMF (2.5 ml) se añadió NH₄Cl (17 mg, 0.32 mmol) y NaN₃ (44 mg, 0.67 mmol) después se agitó a 60 °C

durante 24 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (73 mg, 88 %). ESI-MS m/z = 495.08, 497.08 [M-H]⁻.

Etapla 257b. A una solución del compuesto de la etapa 257a (0.20 g, 0.40 mmol) en NMP (2.0 ml) se añadió *m*CPBA (0.27 g 77 %, 1.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.21 g, 98 %). ESI-MS m/z = 527.07, 529.07 [M-H]⁻.

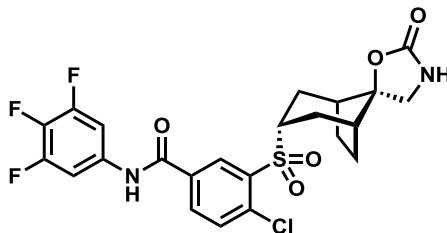
10 Ejemplo 259



Etapla 259a. A una solución del compuesto de la etapa 257b (70 mg, 0.13 mmol) en THF-agua (1.0/0.1 ml) a temperatura ambiente se añadió trimetilfosfina (0.40 ml de solución 1 M en THF, 0.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación ESI-MS m/z = 501.08, 503.08 [M-H]⁻.

Etapla 259b. A una solución del compuesto de la etapa 259a (33 mg, 0.066 mmol) y DMAP (60 mg, 0.49 mmol) en THF-agua (1.0/0.1 ml) a temperatura ambiente se añadió MsCl (38 mg, 0.33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró al vacío y se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (11 mg, 29 %). ESI-MS m/z = 579.06, 581.06 [M-H]⁻.

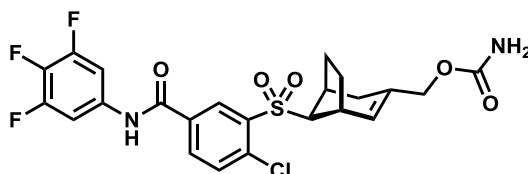
Ejemplo 260



A una solución del compuesto de la etapa 259a (33 mg, 0.066 mmol) en THF (2.0 ml) a temperatura ambiente se añadió CDI (32 mg, 0.20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró al vacío y se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y

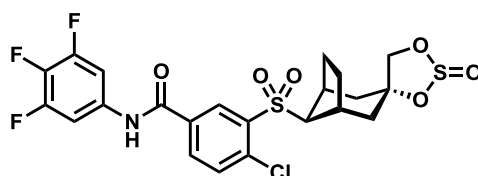
acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (12 mg, 34 %). ESI-MS m/z = 527.06, 529.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 262



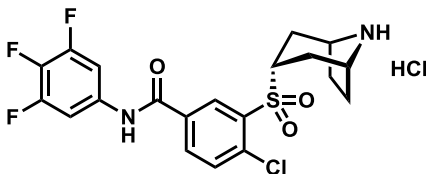
- 5 En la solución ejemplo 139 (100 mg, 0.20 mmol) en THF (2 ml) en un baño de hielo seco/acetona, una solución de clorosulfonilisocianato (36 mg 0.23 mmol) en THF (1 ml), se añadió en gotas. Se llevó a temperatura ambiente y se agitó 2 horas antes de diluirse con EtOAc y se lavó con HCl (1 M) acuoso, agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (9 mg, 21 %).
- 10 ESI-MS m/z = 527.06, 529.06 $[M-H]^-$.

Ejemplo 263



- Etapla 263.** A una solución de Ejemplo 60 (3.000 g, 5.95 mmol) en THF (90 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (2.489 ml, 17.86 mmol), seguido de cloruro de tionilo (0.521 ml, 7.14 mmol). La mezcla
- 15 se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarse con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (*2), se secó sobre Na_2SO_4 (s), se filtró y se concentró a ~5 ml. Después se dejó asentar. Se decantó la solución transparente de la superficie. El sólido húmedo en el matraz se lavó con THF (3 ml). Se volvió a decantar la solución transparente de la superficie. El sólido blanco residual se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.430 g, 74 %). ESI-MS m/z =
- 20 548.02, 550.02 $[M-H]^-$.

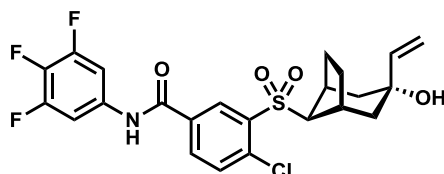
Ejemplo 266



A una solución del compuesto del título (131 mg, 0.234 mmol) del Ejemplo 255 se añadió HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente, después la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante

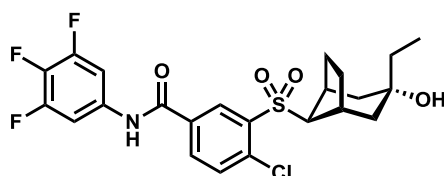
4 h. La solución se concentró para obtener el compuesto del título (107 mg, 99 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 457.06, 459.06 $[M-HCl-H]^-$.

Ejemplo 267



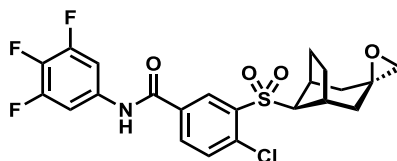
- 5 Una solución del compuesto de la etapa 162 (25 mg, 0.05 mmol) y el catalizador de Lindlar (3 mg) en acetato de etilo (3 ml) se purgó con nitrógeno, se evacuó con vacío y después se añadió un balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (prep-HPLC, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título 267 (5 mg, 0.01 mmol, 20 % de rendimiento).
- 10 ESI-MS m/z = 497.6, 499.6 $[M-H]^-$.

Ejemplo 268



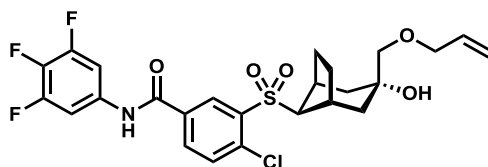
El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 267 ESI-MS m/z = 499.6, 501.6 $[M-H]^-$.

Ejemplo 269



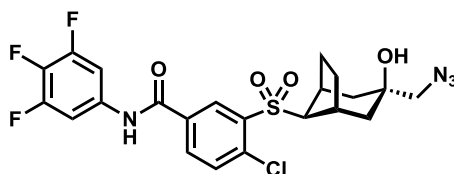
- 15 En la solución de yoduro de dimetilmetanosulfónico (330 mg, 1.5 mmol) en DMSO (3 ml), se añadió *tert*-butoxido de potasio (250 mg, 2.22 mmol). Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente antes de añadirse una solución del ejemplo 130 (350 mg, 0.74 mmol) en DMSO (3 ml). En dos horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso, agua, salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4)
- 20 y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para obtener el compuesto del título (160 mg, 45 %). ESI-MS m/z = 484.05, 486.05 $[M-H]^-$.

Ejemplo 270



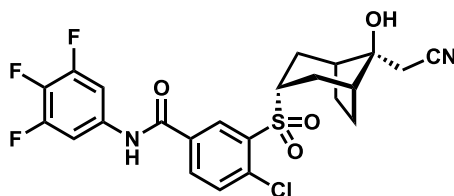
A una mezcla del compuesto de la etapa 60 (5.0 g, 9.92 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 %, 0.794 g, 19.84 mmol). Inmediatamente se añadió bromuro de alilo (1.03 ml, 11.91 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (2.485 g, 4.57 mmol, 46 % de rendimiento). ESI-MS *m/z* = 542.14, 544.13 [M-H]⁻.

Ejemplo 271



Una mezcla del ejemplo 269 (100 mg, 0.21 mmol) y NaN₃ (27 mmg, 0.42 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 15 horas antes de enfriarse. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua*2, salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarse, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (46 mg, 42 %). ESI-MS *m/z* = 527.07, 529.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 275

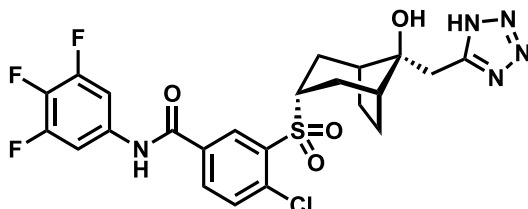


Etapla 275a. A una solución agitada del compuesto de la etapa 256a (104 mg, 0.23 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NH₄Cl (25 mg, 0.46 mmol) y KCN (60 mg, 0.92 mmol) después se agitó a 80 °C durante 24 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (104 mg, 100 %). ESI-MS *m/z* = 479.08, 481.08 [M-H]⁻.

Etapla 257b. A una solución del compuesto de la etapa 275a (53 mg, 0.11 mmol) en NMP (1.0 ml) se añadió *m*CPBA (74 mg 77 %, 0.33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se

añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, NaHCO_3 y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (47 mg, 83 %). ESI-MS $m/z = 511.12, 513.12 [\text{M}-\text{H}]^-$.

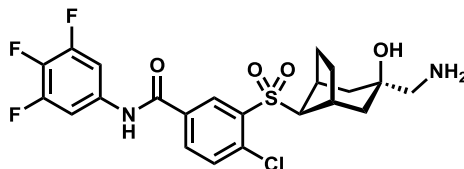
5 Ejemplo 276



Etapa 276a. Una suspensión del compuesto de la etapa 275a (180 mg, 0.37 mmol), hidrocloreto de trietilamina (258 mg, 1.87mmol) y NaN_3 (122 mg, 1.87 mmol) en DMF (3.0 ml) se agitó a 140 °C durante 24 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (180 mg, 92 %). ESI-MS $m/z = 522.15, 524.15 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 276b. A una solución del compuesto de la etapa 276a (18 mg, 0.034 mmol) NMP (1.5 ml) se añadió *m*CPBA (23 mg 77 %, 0.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, NaHCO_3 y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (5.6 mg, 29 %). ESI-MS $m/z = 554.14, 556.14 [\text{M}-\text{H}]^-$.

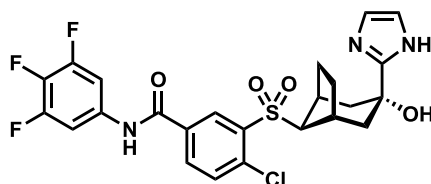
Ejemplo 277



Etapa 277a. Una solución del compuesto de la etapa 269 (500 mg, 1.029 mmol), azida sódica (134 mg, 2.058 mmol) y cloruro de amoníaco (220 mg, 4.12 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C durante 18 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.410 g, 75 %).

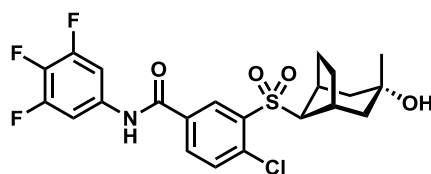
Etapa 277b. A una solución del compuesto de la etapa 277a (390 mg, 0.737 mmol) en THF (6.7 ml) y agua (0.7 ml) se añadió trimetilfosfina (1 M, 2.2 ml, 2.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con THF y MTBE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0.410 g, 75 %). ESI-MS m/z = 502.8, 504.8, 556.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 281



A una solución del Ejemplo 129 (0.150 g, 0.299 mmol) en DMSO (3 ml) y 7 N amoníaco en metanol (0.854 ml, 5.98 mmol) a 0 °C se añadió glioxal (40 % en agua, 0.051 ml, 0.448 mmol). La solución resultante se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más glioxal (40 % en agua, 0.017 ml, 0.149 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de liberarse de amoníaco y metanol con una corriente de N_2 . La solución restante se purificó directamente mediante HPLC (CH_3CN al 35~90 % en H_2O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (62.0 mg, 38 %). ESI-MS m/z = 538.14, 540.14 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 282

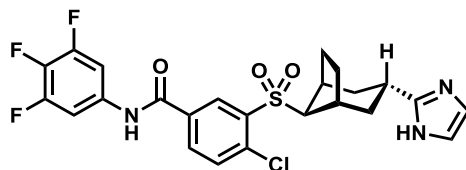


Etapa 282a. A una solución del compuesto de la etapa 286a (80 mg, 0.176 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilborohidruro de litio (1.0 M en THF, 0.352 ml, 0.352 mmol) en gotas. La solución incolora se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más trietilborohidruro de litio (1.0 M en THF, 0.352 ml, 0.352 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió HCl 3 N (0.23 ml) para inactivar la reacción con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (*2), se secó sobre Na_2SO_4 (s), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (sílice,

Hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (72.0 mg, 90 %). ESI-MS $m/z = 454.09, 456.08 [M-H]^-$.

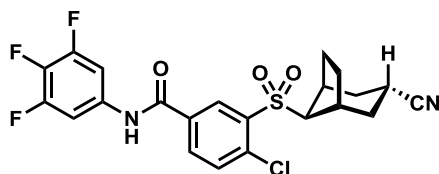
Etapla 282b. A una solución del compuesto de la etapa 282a (72 mg, 0.158 mmol) en NMP (2 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*-CPBA (142 mg, 0.632 mmol). La solución incolora se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de NaHCO₃ saturada (~2 ml) se añadió junto con 2 gotas de Et₃N. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de filtrarse. El sólido se lavó con agua (*1), MeOH (*1), EtOAc (*1) y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70.0 mg, 91 %). ESI-MS $m/z = 486.12, 488.12 [M-H]^-$.

10 Ejemplo 283



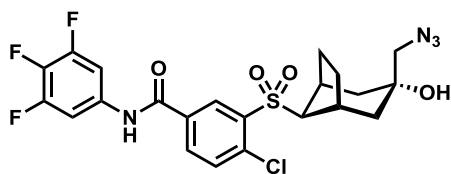
A una solución del compuesto de la etapa 239a (0.150 g, 0.309 mmol) en DMSO (3 ml) y amoníaco 7 N en metanol (0.882 ml, 6.17 mmol) a 0 °C se añadió glioxal (40 % en agua, 0.071 ml, 0.617 mmol). La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se liberó de amoníaco y metanol con una corriente de N₂. La solución restante se purificó directamente mediante HPLC (CH₃CN al 35~90 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (55.0 mg, 34 %). ESI-MS $m/z = 522.14, 524.14 [M-H]^-$.

Ejemplo 284



20 A una solución del compuesto de la etapa 239a (20.0 mg, 0.041 mmol) en DMSO (0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (5.72 mg, 0.082 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 40 min mediante el uso de un reactor de microondas antes de filtrarse. El filtrado se purificó directamente mediante HPLC (CH₃CN al 35~90 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8.5 mg, 43 %). ESI-MS $m/z = 481.11, 483.11 [M-H]^-$.

Ejemplo 286

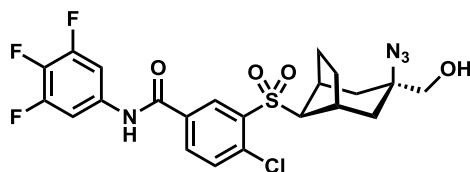


Etapla 286a. A una solución del compuesto del ejemplo 138c (500 mg, 1.0 mmol) y DBU (325 mg, 2.0 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4–nonafluorobutano–1–sulfonilo (580 mg, 1.9 mmol) lentamente durante 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse hasta la sequedad. Este producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (480 mg, 100 %), ESI–MS m/z = 484.08, 486.06 $[M-H]^-$.

Etapla 286b. El compuesto deseado se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 286a mediante condiciones similares a las descritas en el ejemplo 271, ESI–MS m/z = 495.08, 497.08 $[M-H]^-$.

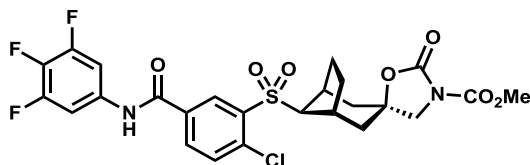
Etapla 286c. El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 286b mediante condiciones similares a las descritas en la etapa 188b, ESI–MS m/z = 527.07, 529.09 $[M-H]^-$.

Ejemplo 287



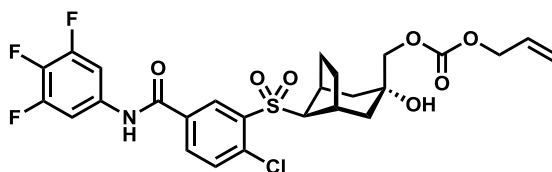
El compuesto del título se sintetizó a partir de un isómero menor aislado a partir de la etapa 286b mediante condiciones similares a las descritas en la etapa 188b, ESI–MS m/z = 527.12, 529.12 $[M-H]^-$.

Ejemplo 289



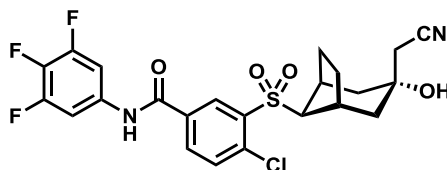
A una solución del compuesto de la etapa 277 (21 mg, 0.042 mmol) y DIPEA (0.022 ml, 0.125 mmol) en THF (1 ml) se añadió cloroformiato de metilo (10 μ l, 0.12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (12 mg, 0.02 mmol, 49 % de rendimiento). ESI–MS m/z = 584.8, 586.8 $[M-H]^-$.

Ejemplo 290



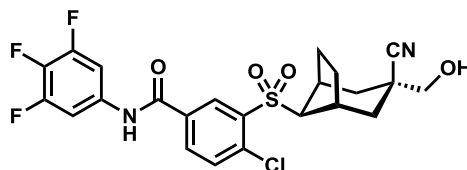
A una solución del compuesto de la etapa 60 (0.98 g, 1.945 mmol) y piridina (0.236 ml, 2.92 mmol) en THF (19.5 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de alilo (0.249 ml, 2.334 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (0.85 g, 1.446 mmol, 74 % de rendimiento). ESI-MS m/z = 585.8, 587.8 [M-H]⁻.

Ejemplo 291



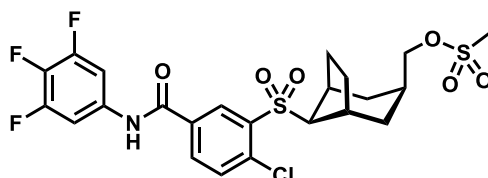
En la solución del ejemplo 139 (258 mg, 0.53 mmol) en THF (3 ml) a 60 °C, se añadió Me₂AlCN (1 M en tolueno, 1.10 ml, 1.10 mmol) en gotas. Se agitó 1 h a tal temperatura antes de enfriarse. Se añadió tartrato de potasio y sodio acuoso y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarse, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos), después mediante prep-HPLC (C-18, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 4 %). ESI-MS m/z = 511.12, 513.12 [M-H]⁻.

Ejemplo 292



El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 291. ESI-MS m/z = 511.12, 513.12 [M-H]⁻.

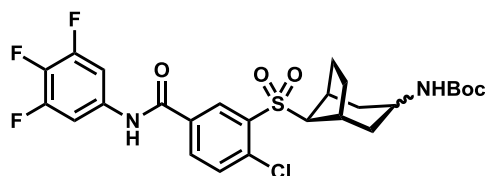
Ejemplo 293



Una solución del compuesto del ejemplo 106 (244 mg, 0.5 mmol) y DIPEA (0.18 ml, 1 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se trató con MeSO₂Cl (0.06 ml, 0.75 mmol) durante 3 horas antes de concentrarse. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (240 mg, 85 %). ESI-MS *m/z* = 564.05,

5 566.05 [M-H]⁻.

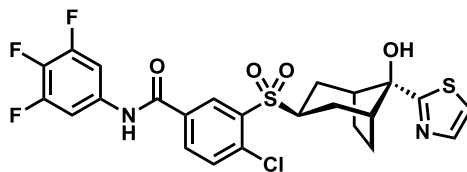
Ejemplo 297



Etapla 297a. A una mezcla del compuesto de la etapa 219 (358 mg, 0.735 mmol), acetato de amoníaco (850 mg, 11.03 mmol), y cianoborohidruro de sodio (462 mg, 7.35 mmol) en THF (7.4 ml) y MeOH (7.4 ml) se añadió TiCl₃ (20 % en HCl al 3 %, 2.4 ml, 3.68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se vertió en NaHCO₃ acuoso concentrado y después se extrajo con THF/MTBE 1:1 y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se usó crudo (348 mg, 0.735 mmol).

Etapla 297b. A una mezcla del compuesto de la etapa 297a (348 mg, 0.735 mmol) y DIPEA (0.257 ml, 1.47 mmol) en THF (7.4 ml) se añadió anhídrido boc (0.193 g, 0.883 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con THF/MTBE 1:1 y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (0.146 g, 0.255 mmol, 34 % de rendimiento). ESI-MS *m/z* = 571.13, 573.13[M-H]⁻.

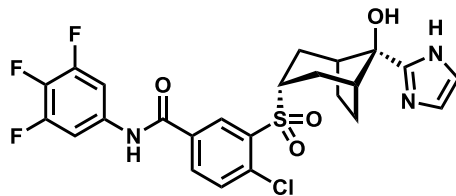
20 Ejemplo 301



A una solución de tiazol (128 mg, 1.5 mmol) en THF (3.0 ml) a -78 °C se añadió BuLi (0.94 ml de 1.6 M en hexanos, 1.50 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución del compuesto del ejemplo 245 (142 mg, 0.30 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió y lentamente se elevó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se

concentró y se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/MOH) para obtener el compuesto deseado (36 mg, 22 %). ESI-MS m/z = 555.04, 557.04 $[M-H]^-$.

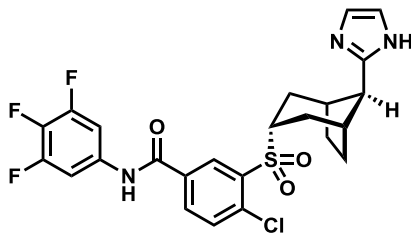
Ejemplo 302



5 **Etapla 302a.** A una solución de 1-(Dietoximetil)imidazol (0.20 ml, 1.2 mmol) en THF (3.0 ml) a –78 °C se añadió BuLi (0.75 ml de 1.6 M en hexanos, 1.20 mmol) y se agitó a –78 °C durante 1 h. Una solución del compuesto de la etapa 223a en (132 mg, 0.30 mmol) en THF (1.0 ml) se añadió y lentamente se elevó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/MOH) para obtener el compuesto deseado (0.16 g, 87 %). ESI-MS m/z = 495.08, 497.08 $[M-H]^-$.

Etapla 302b. A una solución del compuesto de la etapa (70 mg, 0.138 mmol) y CSA (48 mg, 0.21 mmol) en NMP (2.0 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*CPBA (124 mg 77 %, 0.55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (14 mg, 19 %). ESI-MS m/z = 538.08, 540.08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 303



20 **Etapla 303a.** A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (3.43 g, 10 mmol) THF (16 ml) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (1.68 g, 15 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución del compuesto de la etapa 223a (2.2 g, 5.0 mmol) en THF (4.0 ml) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa

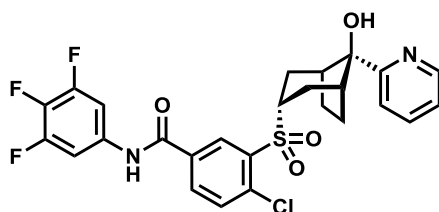
orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (2.08 g, 89 %). ESI-MS m/z = 466.13, 468.13 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 303b. A una solución del compuesto de la etapa 303a (1.1 g, 2.35 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl concentrado (1.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de THF y el residuo se extrajo con EtOAc . La fase orgánica se lavó con agua, K_2CO_3 al 10 %, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para obtener el compuesto deseado (0.95 g, 89 %). ESI-MS m/z = 452.07, 454.07 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 303c. Una solución del compuesto de (204 mg, 0.45 mmol), glioxal (0.11 ml de solución 8.8 M en agua, 0.90 mmol) y amoníaco (1.28 ml de 7 M en MeOH, 9.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se extrajo con EtOAc , se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (195 mg, 88 %). ESI-MS m/z = 490.10, 492.10 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 303d. A una solución del compuesto de la etapa (130 mg, 0.26 mmol) y CSA (92 mg, 0.39 mmol) en NMP (2.0 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*CPBA (237 mg 77 %, 1.06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, NaHCO_3 y pocas gotas de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc , se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (51 mg, 37 %). ESI-MS m/z 522.08, 524.08 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 308

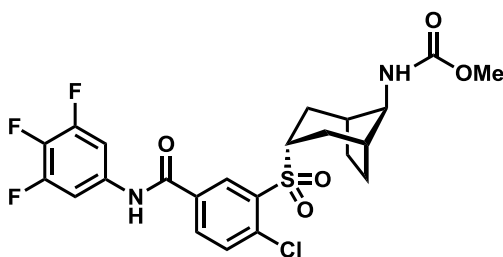


Etapa 308a. A una solución de 2-bromopiridina (189 mg, 1.19 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (746 μl , 1.19 mmol). Se mantuvo a -78°C durante 0.5 h, después se añadió una solución de 4-cloro-3-(((1R,3r,5S)-8-oxobiciclo[3.2.1]octan-3-il)tio)-N-(3,4,5-trifluorofenil)-benzamida (150 mg, 0.341 mmol) en THF (1.41 ml) y se mantuvo durante 1 h. Se separó entre EtOAc

y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto deseado (126 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, $M/Z = 517.09, 519.09 [M-H]^-$.

Etapa 308b. A una solución del compuesto de la Etapa 308a (78mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (3.0 ml) a temperatura ambiente se añadió Ts–OH (42.9 mg, 0.225 mmol) y mCPBA (101 mg, 0.451 mmol), después la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó entre EtOAc y solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto del título (71 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, $M/Z = 595.09, 597.09 [M+\text{HCO}_2\text{H}-H]^-$.

Ejemplo 309



Etapa 309a. A una solución de 4-cloro-3-(((1R,3r,5S)-8-oxobiciclo[3.2.1]octan-3-il)tio)-N-(3,4,5-trifluorofenil)benzamida (0.394 g, 0.896 mmol) en piridina (8.96 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0.093 g, 1.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró y el producto crudo resultante se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto deseado (341 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, $M/Z = 453.06, 455.06[M-H]^-$.

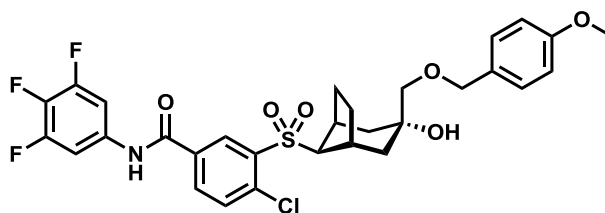
Etapa 309b. A una solución del compuesto de la Etapa 309a (341 mg, 0.750 mmol) en MeOH (7.5 ml) se añadió acetato de amoníaco (867 mg, 11.2 mmol), cloruro de titanio(III) (2.89 g, 3.75 mmol) y cianoborohidruro de sodio (471 mg, 7.50 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto deseado (101 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, $M/Z = 485.08, 487.08 [M+\text{HCO}_2\text{H}-H]^-$.

Etapa 309c. A una solución del compuesto de la Etapa 309b (37 mg, 0.084 mmol) en CH_2Cl_2 (1.7 ml) a temperatura ambiente se añadió $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (44.0 μl , 0.252 mmol) y carbonocloridato de metilo (11.9 mg, 0.126 mmol), después la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se

sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (26.3 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, M/Z = 543.09, 545.09[M+ HCO₂H–H]–.

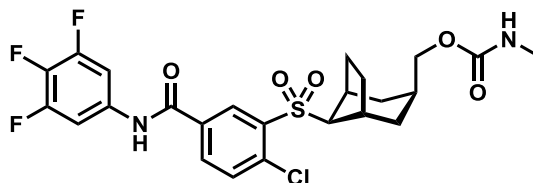
Etapla 309d. A una solución del compuesto de la Etapa 309c (26.3 mg, 0.053 mmol) en CH₂Cl₂ (2.6 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 3–clorobenzoperoxoico (47.3 mg, 0.211 mmol). Se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el compuesto del título (23.4 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS–ESI, M/Z =575.08, 577.08 [M+HCO₂H–H]–.

Ejemplo 315



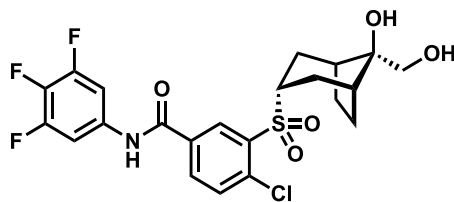
Una solución del compuesto del ejemplo 60 (504 mg, 1.0 mmol) y 1–(clorometil)–4–metoxibenceno (157 mg, 1.0 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se trató con NaH (60 % p/p, 80 mg 2.0 mmol) durante 3 horas. Se añadió lentamente NH₄Cl acuoso, seguido de EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarse, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, acetona/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (240 mg, 38 %). ESI–MS m/z = 622.12, 624.12 [M–H]–.

Ejemplo 318



En la solución de ejemplo 106 (50 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (40 mg, 0.30 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro metilcarbámico (15 mg, 0.15 mmol). Se agitó 2 horas antes de añadirse DIPEA (40 mg, 0.30 mmol) y cloruro metilcarbámico (15 mg, 0.15 mmol). Se agitó 3 horas antes de concentrarse. El producto crudo se purificó mediante prep–HPLC (C–18, acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 43 %). ESI–MS m/z = 543.09, 545.09 [M–H]–.

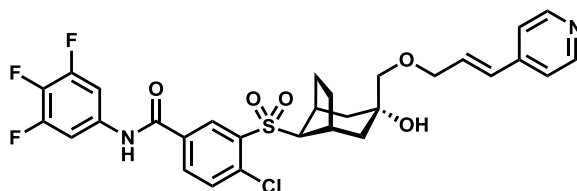
Ejemplo 324



Etapla 324a. Una solución del compuesto de la etapa 256a (214 mg, 0.47 mmol) en THF/agua (3.0/1.0 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (0.40 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de THF y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, K₂CO₃ al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto deseado (0.20 g, 90 %). ESI-MS m/z = 470.08, 502.08 [M-H]⁻.

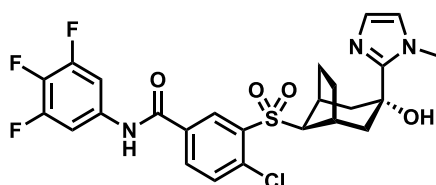
Etapla 324b. A la solución del compuesto de la etapa 324a (86 mg, 0.18 mmol) en NMP (2 ml) se añadió *m*CPBA (0.20 g 77 %, 0.90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se recrystalizó a partir de metanol para obtener el compuesto del título (65 mg, 70 %). ESI-MS m/z = 502.07, 504.07 [M-H]⁻.

Ejemplo 326



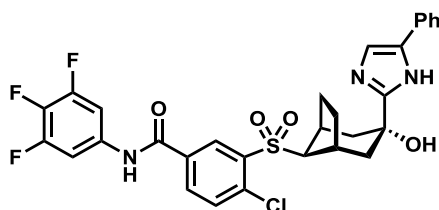
Se cargó una solución del compuesto de la etapa 270 (46 mg, 0.085 mmol), DIPEA (0.06 ml, 0.338 mmol), Pd(OAc)₂ (3.8 mg, 0.017 mmol), tri-*m*-tolilfosfina (10.3 mg, 0.034 mmol) y 4-yodo-piridina (52 mg, 0.254 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un recipiente sellado. Se calentó 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (C-18, acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 9.5 %). ESI-MS m/z = 629.13, 631.13 [M-H]⁻.

Ejemplo 329



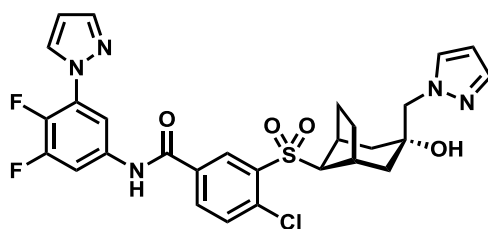
A una solución del Ejemplo 281 (10 mg, 0.019 mmol) en DMF (0.3 ml) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (9.70 μ l, 0.056 mmol), seguido de yodometano (1.390 μ l, 0.022 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadieron más DIPEA (9.70 μ l, 0.056 mmol) e yodometano (2.780 μ l, 0.044 mmol). La solución transparente amarilla se calentó a 90 °C durante toda la noche. Se añadió otro baño de DIPEA (9.70 μ l, 0.056 mmol) e yodometano (2.780 μ l, 0.044 mmol). La solución transparente amarilla se calentó a 90 °C durante toda la noche antes de filtrarse. El filtrado se liberó de compuestos volátiles con una corriente de N₂. El residuo se disolvió en DMSO (1.5 ml) y se purificó mediante HPLC (CH₃CN al 35~95 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 mg, 34 %). ESI-MS m/z = 552.10, 554.10 [M-H]⁻

Ejemplo 330



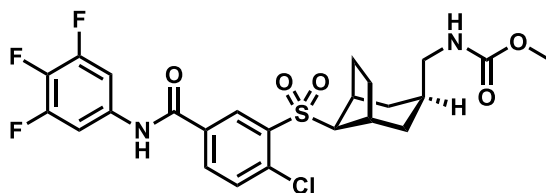
A una solución del Ejemplo 129 (0.150 g, 0.299 mmol) en DMSO (3 ml) y 7N amoníaco en metanol (0.854 ml, 5.98 mmol) a 0 °C se añadió hidrato de fenilglioxal (0.068 g, 0.448 mmol). La solución amarilla transparente resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se liberó de amoníaco y metanol mediante rotavapor. La solución restante se filtró y directamente se purificó mediante HPLC (CH₃CN al 40~90 % en H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54.0 mg, 29 %). ESI-MS m/z = 614.11, 616.11 [M-H]⁻.

Ejemplo 333



El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 314. ESI-MS m/z = 600.12, 602.12 [M-H]⁻.

Ejemplo 334

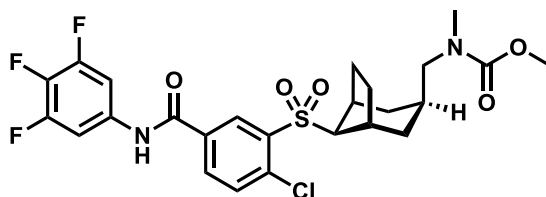


Etapla 334a. En la solución del ejemplo 286b (240 mg, 0.5 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió níquel Raney (~20 mg, se lavó con MeOH). Se introdujo un balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para obtener el producto crudo deseado como un sólido blanco (240 mg, 100 %). ESI-MS m/z = 453.09, 455.09 [M-H]⁻. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 334b. En la solución del ejemplo 334a (45 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (40 mg, 0.30 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió clorometilformiato (11 mg, 0.2 mmol). Se agitó 2 horas y se concentró para proporcionar el producto crudo deseado ESI-MS m/z = 511.10, 513.10 [M-H]⁻. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

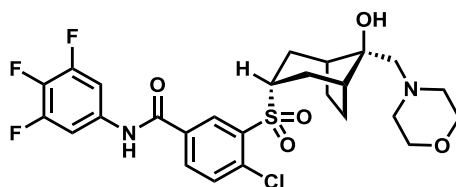
Etapla 334c. El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto de la etapa 334b según las condiciones de la etapa 188b. ESI-MS m/z = 543.09, 545.09[M-H]⁻.

Ejemplo 335



El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 334 como menor, ESI-MS m/z = 557.11, 559.11 [M-H]⁻.

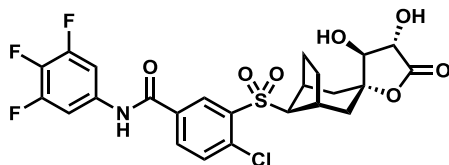
Ejemplo 336



Etapla 336a. En la solución del compuesto de la etapa 256a (45 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió morfolina (50 mg, 5 mmol). Se calentó a 80 °C durante toda la noche. Se concentró para obtener el producto crudo deseado como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 539.13, 541.13[M-H]⁻. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

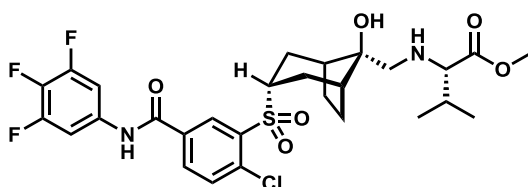
Etapla 336b. En la solución de la etapa 336a (0.1 mmol como máximo) en DCM (1 ml) se añadió CSA (70 mg, 3 mmol). Se agitó 30 minutos antes de añadirse m-CPBA (104 mg, 0.6 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso y se agitó 1 h. Se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de concentrarse, el producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, Acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 35 %). ESI-MS m/z = 571.13, 573.13 [M-H]⁻.

Ejemplo 338



A una solución de ejemplo 222 (0.190 g, 0.34 mmol) en acetona/agua (5:1, 3 ml) y NMO (0.049 g, 0.41 mmol) se añadió tetraóxido de osmio (4 % en agua, 0.05 ml, 0.0068 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (35 mg, 18 %) como un sólido blanco y la mezcla diastereomérica de anti-dioles. ESI-MS m/z = 558.06, 560.06 [M-H]⁻.

Ejemplo 339

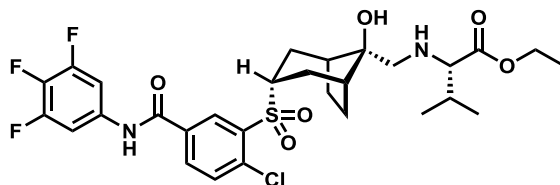


Etapla 339a. Se agitó 200 mg de sal de HCl de éster de metilo de L-valina, 300 mg de K₂CO₃ en agua 2 ml para obtener una solución. Se extrajo con Et₂O (10 ml * 2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener a un aceite incoloro. Este aceite incoloro (26 mg, 0.20 mmol) y el compuesto de la etapa 256a (45 mg, 0.1 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml). A este, se añadió Al(OTf)₃ (2.4 mg, 0.005 mmol) y se calentó a 80 °C durante toda la noche. Se concentró para obtener el producto crudo deseado como un sólido blanco. ESI-MS m/z = 583.16, 585.16 y 597.18, 599.18 (éster de etilo) [M-H]⁻. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 339b. En la solución de la etapa 339a (0.1 mmol como máximo) en DCM (1 ml) se añadió CSA (70 mg, 3 mmol). Se agitó 30 minutos antes de añadirse m-CPBA (104 mg, 0.6 mmol) y se

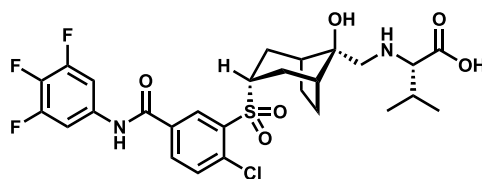
agitó durante toda la noche. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y se agitó 1 h. Se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). Después de concentrarse, el producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, Acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 32 %). ESI-MS $m/z = 615.15, 617.15 [\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Ejemplo 340



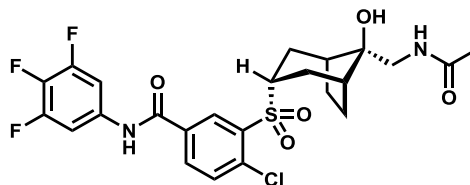
El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 339. ESI-MS $m/z = 629.16, 631.16 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 344



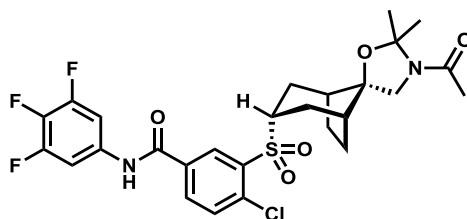
- 10 En la solución del ejemplo 339 (15 mg, 0.024 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió LiOH acuoso (1 M, 0.2 ml). Se agitó 40 horas a 45 °C. Después de enfriarse, se añadió HCl (1 M) para llevar el pH a 2. Se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). Después de concentrarse, el producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, Acetonitrilo /agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4 mg, 27 %). ESI-MS $m/z = 601.13,$
- 15 603.13 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 345



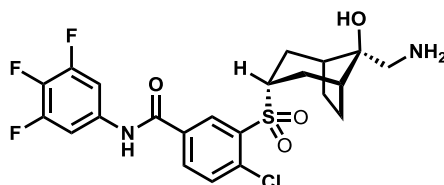
- En la solución del ejemplo 347 (19 mg, 0.038 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió TEA (0.02 ml, 15 mmol), seguido de anhídrido acético (7.8 mg, 0.076 mmol). Se agitó 2 horas a temperatura ambiente
- 20 y se concentró, el producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, Acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.5 mg, 12 %). ESI-MS $m/z = 543.09, 545.09 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 346



El compuesto del título se aisló a partir del ejemplo 345 si había acetona en la mezcla de reacción. ESI-MS m/z = 583.12, 585.12 $[M-H]^-$.

Ejemplo 347

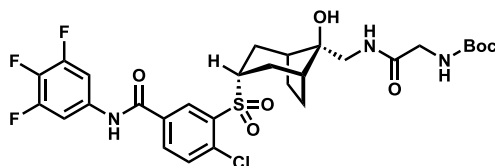


5

En la solución del ejemplo 257 (540 mg, 1.02 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se añadió níquel Raney (se lavó con MeOH, 50 mg). Se introdujo un balón relleno con hidrógeno. Se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (440 mg, 86 %). ESI-MS m/z = 501.08,

10 503.08 $[M-H]^-$.

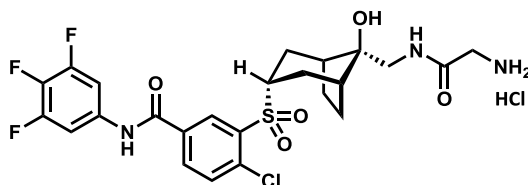
Ejemplo 348



En la solución del ejemplo 347 (50 mg, 0.10 mmol) y (terc-butoxicarbonil)glicina (26.1 mg, 0.15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (0.051 ml, 0.30 mmol) y HATU (76 mg, 0.2 ml). Se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró y el producto crudo se purificó en prep-HPLC (C-18, Acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 47 %). ESI-MS m/z = 658.16, 660.16 $[M-H]^-$.

15

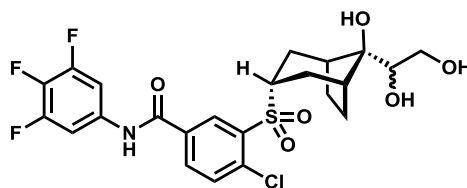
Ejemplo 350



20 En la solución de ejemplo 348 (20 mg, 0.03 mmol) en THF (0.5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 0.5 ml, 2 mmol). Se agitó 2 horas a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 83 %). ESI-MS m/z = 558.10, 560.10 $[M-H]^-$.

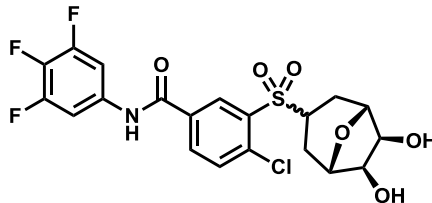
Ejemplo 352



- 5 **Etapla 352a.** En la solución de la etapa 223a (220 mg, 0.5 mmol) en THF (1 ml) se añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 1.2 mmol, 1.2 mmol). Se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió NH_4Cl acuoso. Se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). Después de concentrarse, el producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (32 mg, 13.5 %).
- 10 ESI-MS m/z = 466.08, 468.08 $[M-H]^-$.

Etapla 352b. El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 352a según las condiciones descritas en la etapa 223c. ESI-MS m/z = 532.08, 534.08 $[M-H]^-$.

Ejemplo 355

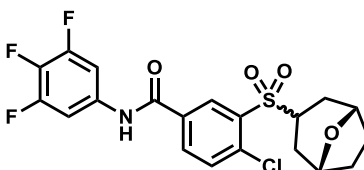


- 15 **Etapla 355a.** A una solución de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (500 mg, 4.03 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se añadió LAH (1 M, 1.2 ml, 1.20 mmol). Esto se agitó 30 min seguido de la adición de agua (0.5 ml), después NaOH (1 M, 0.5 ml), después agua (1.5 ml). Los compuestos orgánicos secados con Na_2SO_4 , se filtran y evaporan para obtener producto crudo (0.5 g) como una mezcla 1.6:1 de diastereómeros.
- 20 **Etapla 355b.** A una solución del compuesto de la Etapa 355a (0.5 g, 3.96 mmol) y del compuesto de la Etapa 1c (1.259 g, 3.96 mmol) en tolueno se añadió PPh_3 (1.455 g, 5.55 mmol) y DIAD (1.0 ml, 5.15 mmol). Se calentó y se mantuvo a 90 °C durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/ EtOAc) para obtener el producto deseado (950
- 25 mg, 2.31 mmol, 56 % de rendimiento) como una mezcla 3:1 de diastereómeros.

Etapla 355c. El compuesto de la Etapa 355b (300 mg, 0.704 mmol) se disolvió en acetona (5.0 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente seguido de la adición de tetróxido de osmio (4 % en agua, 0.276 ml, 0.035 mmol) y NMO (413 mg, 3.52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (300 mg).

Etapla 355d. Al compuesto de la Etapa 355c (300 mg, 0.652 mmol) en NMP (6.5 ml) se añadió *m*-CPBA (563 mg, 2.51 mmol, 77 %). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/acetona) para obtener el compuesto del título (150 mg, 0.305 mmol, 47 % de rendimiento) como una mezcla 2:1 de diastereómeros. ESI-MS *m/z* = 558.10, 560.10 [M-H]⁻.

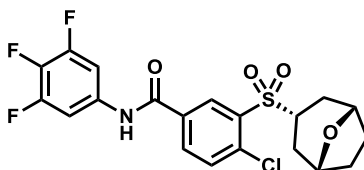
Ejemplo 356



Etapla 356a. El compuesto de la Etapa 355b (100 mg, 0.234 mmol) y Pd-C (12 mg) en acetato de etilo (5 ml) se purgó con nitrógeno, se evacuó con vacío y después se añadió un balón de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

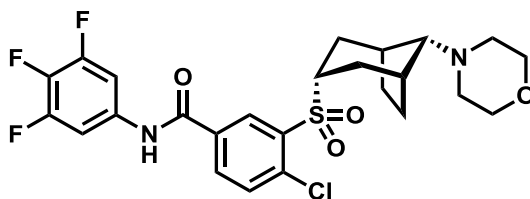
Etapla 356b. Al compuesto de la Etapa 356a (100 mg, 0.134 mmol) en NMP (2.3 ml) se añadió *m*-CPBA (202 mg, 0.901 mmol, 77 %). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (prep-HPLC, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto del título (15 mg, 0.305 mmol, 15 % de rendimiento) como una mezcla 2.8:1 de diastereómeros. ESI-MS *m/z* = 458.05, 460.04 [M-H]⁻.

Ejemplo 357



El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 356 (1 mg). ESI-MS *m/z* = 458.05, 460.04 [M-H]⁻.

Ejemplo 359

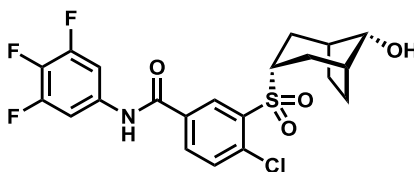


Etapla 359a. A una solución del compuesto del ejemplo 190 (1.07 g, 2.42 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió DBU (0.474 ml, 3.15 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (0.805 g, 2.66 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 0.5 h antes de concentrarse hasta la sequedad. El residuo se disolvió en hexano (70 ml). La solución se lavó con HCl (0.5 M), agua, NaHCO₃, salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (1.6 g, 91 %). ESI-MS *m/z* = 722.01, 724.01 [M-H]⁻.

Etapla 359b. A una mezcla del compuesto de la etapa (136 mg, 0.188 mmol) en DMF (0.8 ml) a temperatura ambiente se añadió morfolina (164 mg, 1.88 mmol) y se agitó a 60 °C durante 24 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado (12 mg, 13 % de rendimiento). ESI-MS *m/z* = 509.13, 511.13 [M-H]⁻.

Etapla 359c. A una solución del compuesto de la etapa (12 mg, 0.023 mmol) y CSA (10.9 mg, 0.047 mmol) en NMP (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*CPBA (26.3 mg 77 %, 0.117 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (7.2 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* = 541.11, 543.11 [M-H]⁻.

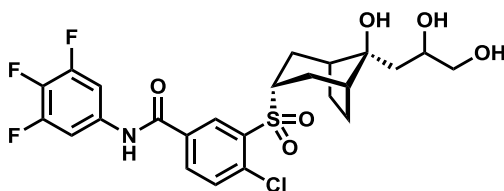
Ejemplo 360



Etapla 360a. El compuesto deseado (65 mg, 78 % de rendimiento) se aisló a partir de la etapa 359b. ESI-MS *m/z* = 440.08, 442.08 [M-H]⁻.

Etapla 360b. A una solución del compuesto de la etapa 360a (60 mg, 0.136 mmol) en NMP (2.0 ml) a temperatura ambiente se añadió *m*CPBA (152 mg 77 %, 0.279 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (42 mg, 65.3 %). ESI-MS *m/z* = 472.06, 474.06 [M-H]⁻.

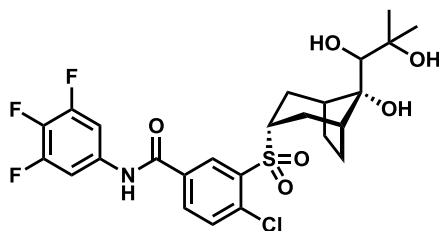
Ejemplo 361



Etapla 361a. A una solución de compuestos de la etapa 223a (220 mg, 0.50 mmol) en THF (3.0 ml) a 0 °C se añadió bromuro de alil magnesio (2.0 ml de solución 1 M en éter, 2.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (200 mg, 82 %). ESI-MS *m/z* = [M-H]⁻.

Etapla 361b. A una suspensión del compuesto de la etapa 361a (0.20 g, 0.415 mmol) y NMO (0.243 g, 2.075 mmol) en acetona-agua (9 ml/1 ml) a temperatura ambiente se añadió tetróxido de osmio (0.326 ml al 4 % en agua, 0.041 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se inactivó con Na₂SO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, HCl 3 N, NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró para obtener una mezcla de sulfona y sulfóxido. A una mezcla de sulfona y sulfóxido en NMP (2 ml) se añadió *m*CPBA (0.558 g 77 %, 2.49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y pocas gotas de Et₃N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (152 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* = 546.09, 548.09 [M-H]⁻.

Ejemplo 363



Etapa 363a. A una solución de fosfonoacetato de trietilo (0.520 ml, 2.60 mmol) THF (5.0 ml) a 0 °C se añadió NaH (0.104 g al 60 %, 2.6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto de la etapa 223 a (0.15 g, 0.34 mmol) en

5 THF (2.0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.50 g, 98 %). ESI-MS m/z = 508.10, 510.10 [M-H]⁻.

10 **Etapa 363b.** A una solución de compuestos de la etapa 363a (100 mg, 0.196 mmol) en THF (2.0 ml) a 0 °C se añadió MeLi (0.55 ml de solución 1.6 M en éter, 0.882 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía (sílice, hexanos/EtOAc) para obtener el

15 compuesto deseado como un sólido blanco (57 mg, 58 %). ESI-MS m/z = 494.11, 496.11 [M-H]⁻.

Etapa 363c. A una mezcla del compuesto de la etapa 363b (57 mg, 0.115 mmol) y NMO (81 mg, 0.69 mmol) en acetona (2.0 ml) a temperatura ambiente se añadió tetróxido de osmio (0.73 ml 4 % en agua, 0.115 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se inactivó con Na₂SO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, HCl 3 N, NaHCO₃, salmuera, se secó sobre

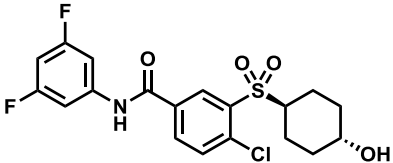
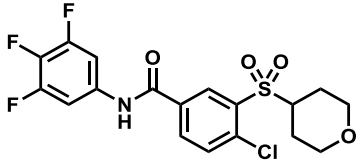
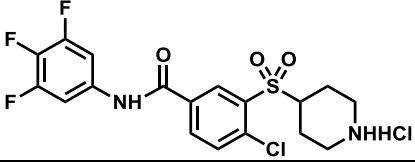
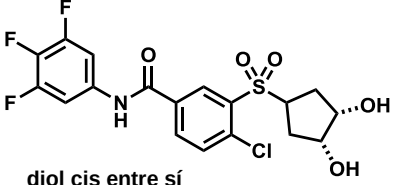
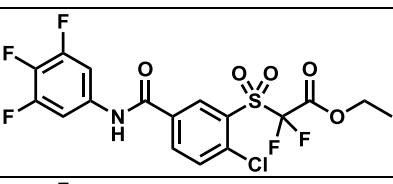
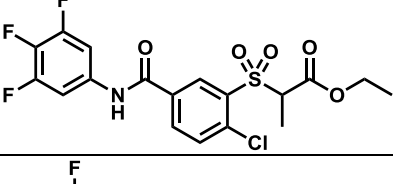
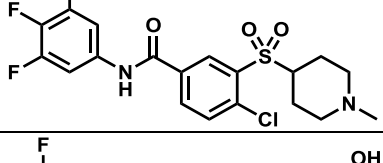
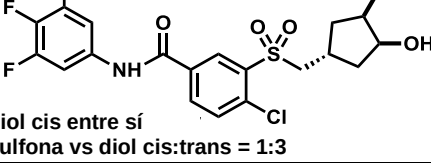
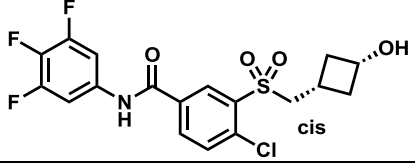
20 Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante prep-HPLC mediante el uso de una columna C18 y acetonitrilo/ agua como eluyente para obtener el compuesto del título (22 mg, 34 %). ESI-MS m/z = 560.11, 562.11 [M-H]⁻.

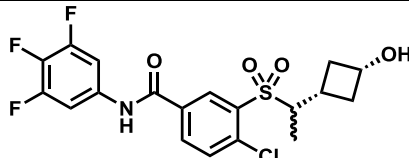
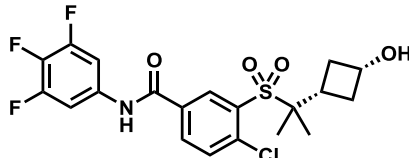
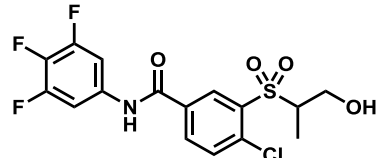
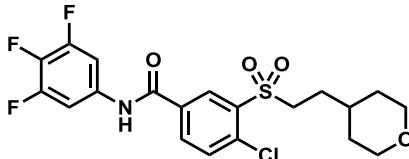
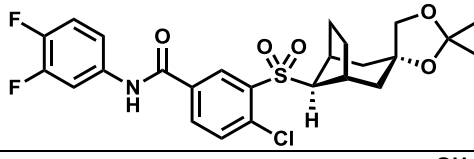
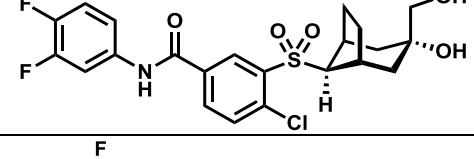
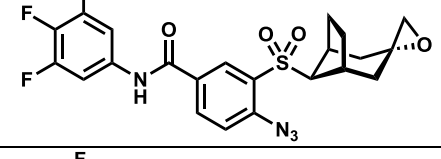
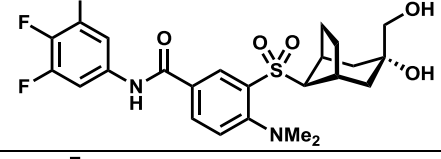
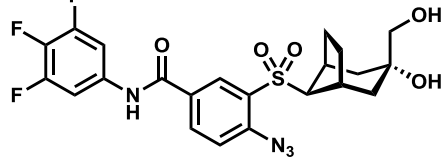
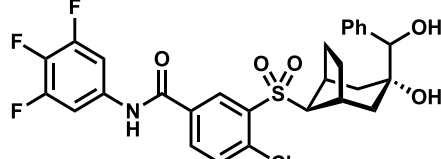
Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el uso de procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Ejemplo	Estructura	ESIMS (M-H) ⁻ o (M+H) ⁺
11		398.13, 400.06
12		430.06, 432.05
13		358.10, 360.03
15		390.08, 392.02
26		440.08, 442.08
27		438.03, 440.02
28		412.08, 414.07
29		444.03, 446.03
32		409.05, 411.04

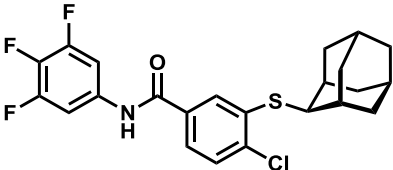
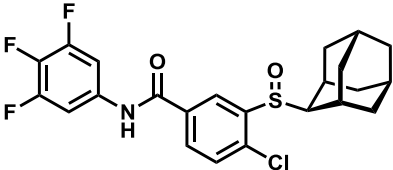
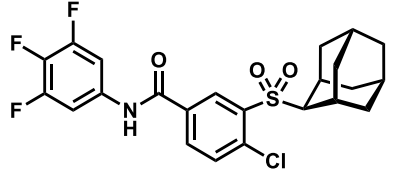
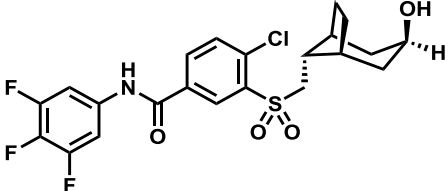
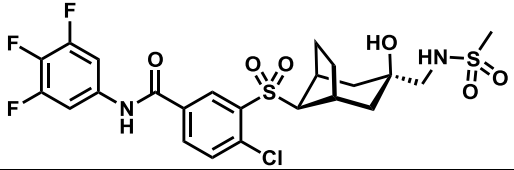
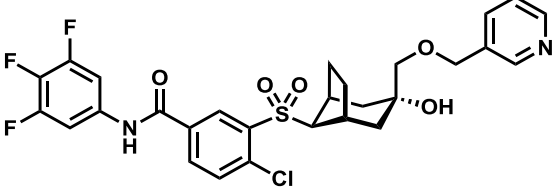
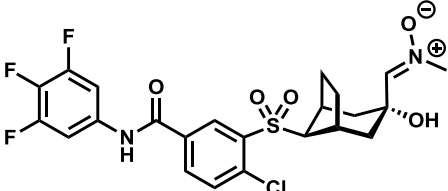
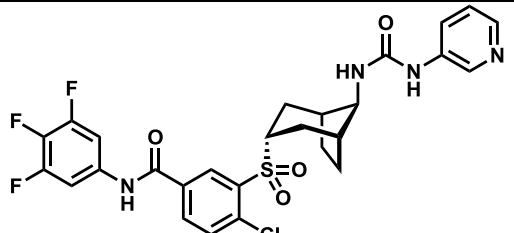
33		416.00, 418.00
34		418.02, 420.01
35		409.05, 411.04
36		444.08, 446.06
38		409.05, 411.04
40		423.08, 425.07
41		435.08, 437.06
42		427.05, 429.03
43		429.05, 431.05
45		441.03, 443.02
46		441.03, 443.02

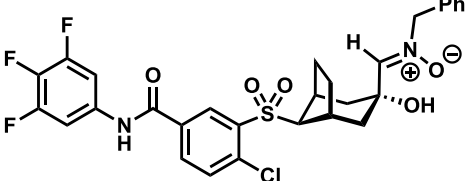
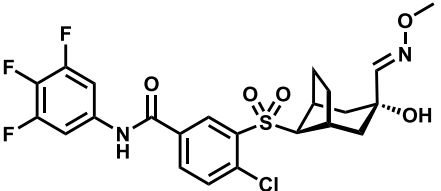
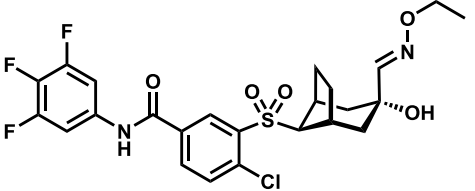
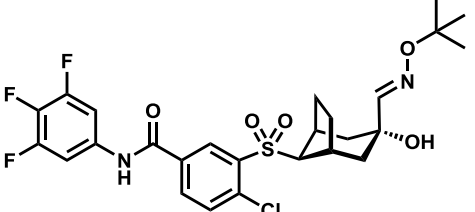
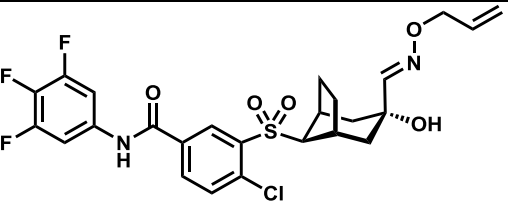
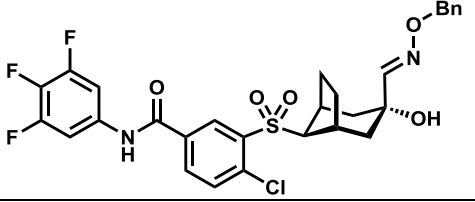
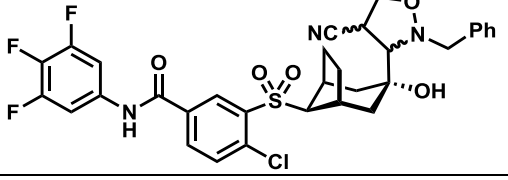
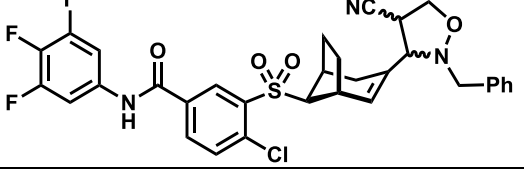
47		425.04, 427.03
48		439.02, 441.01
51		428.07, 430.05
52		444.03, 446.02
56		418.08, 420.06
57		430.01, 432.01
58		446.05, 448.04
59		531.10, 533.10
65		412.13, 414.13
66		412.14, 414.14
67		400.01, 402.04

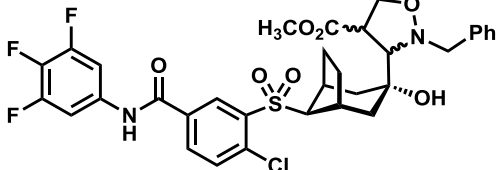
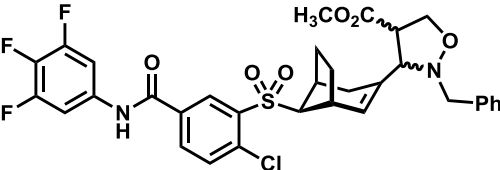
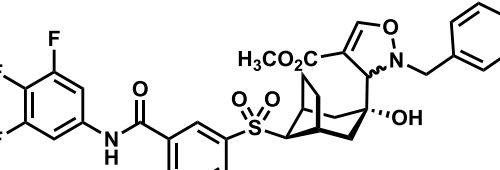
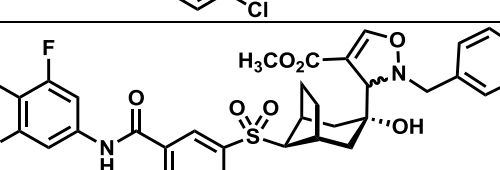
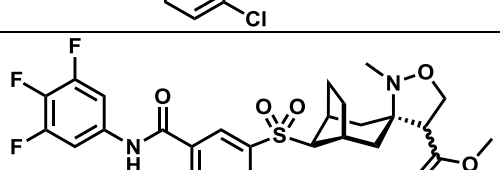
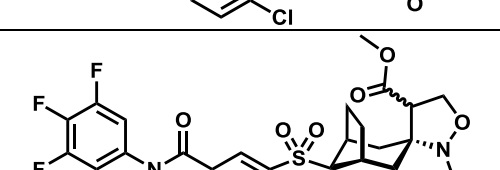
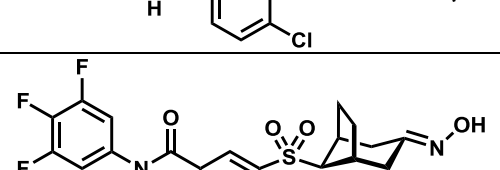
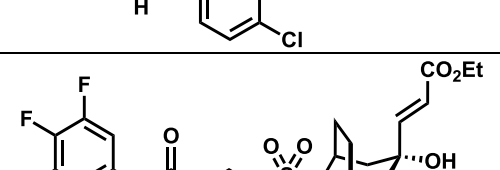
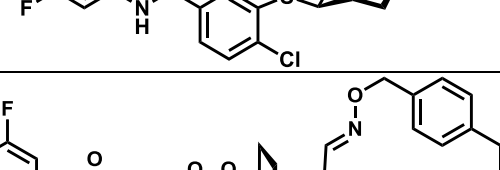
68		428.06, 430.05
69		432.05, 434.03
74		431.12, 433.12
85	 diol cis entre sí sulfona vs diol: de 5:1	494.02, 496.02 (M+HCO ₂)
93		469.99, 471.99
94		448.02, 450.02
96		447.07–, 449.07–
102	 diol cis entre sí sulfona vs diol cis:trans = 1:3	462.04, 464.04
105		432.03, 434.03

117		446.05, 448.04
118		460.06, 462.06
122		469.99, 471.99
123		460.06, 462.06
126		524.11, 526.11
127		484.06, 486.06
145		491.11, 492.10
147		557.16, 558.16
148		555.13, 556.12
149		624.11, 626.11

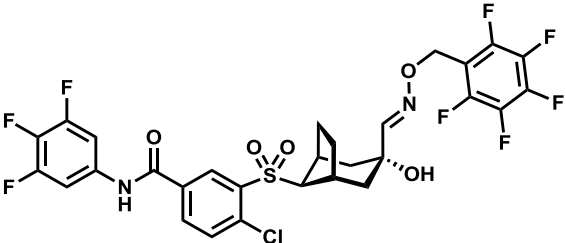
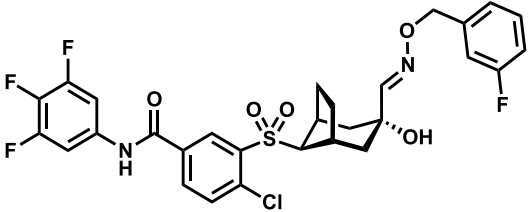
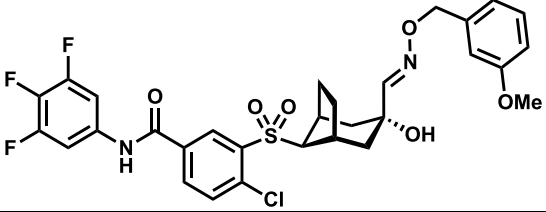
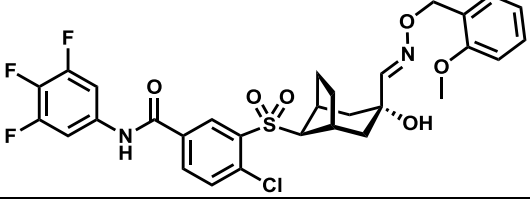
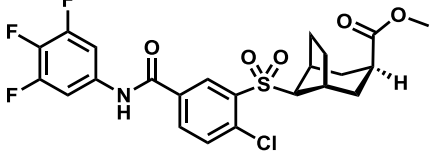
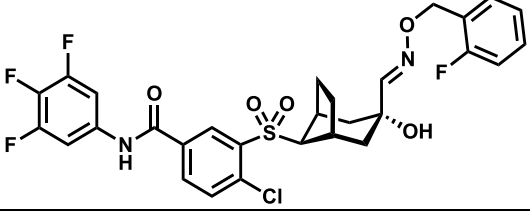
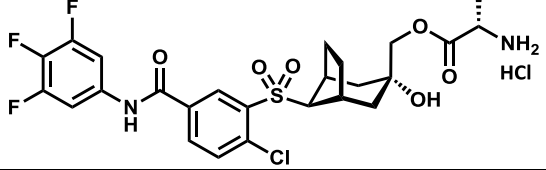
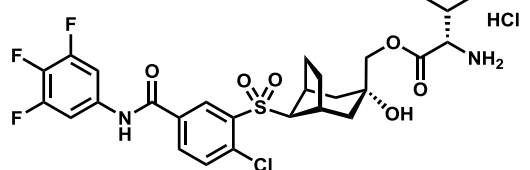
156		518.06, 520.064
158		515.07, 517.08
166		490.07, 492.07
168		572.09, 574.10
169		573.09, 575.08
170		573.09, 575.08
171		573.09, 575.09
172		573.09, 575.08

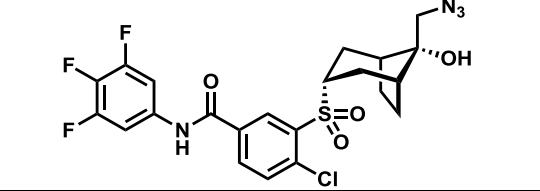
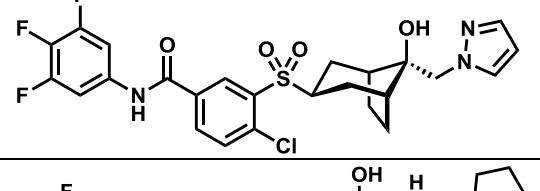
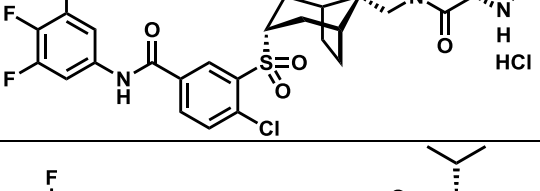
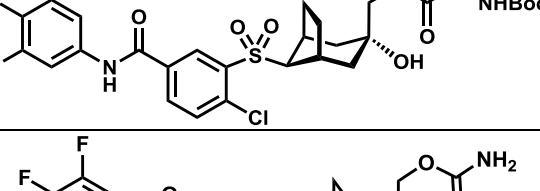
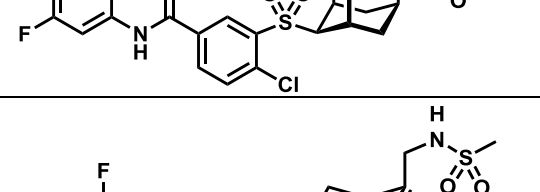
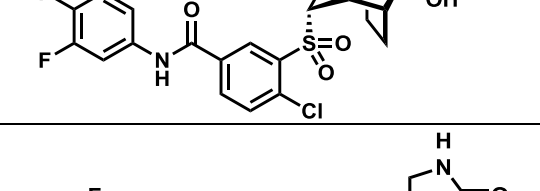
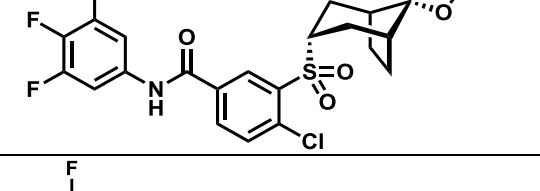
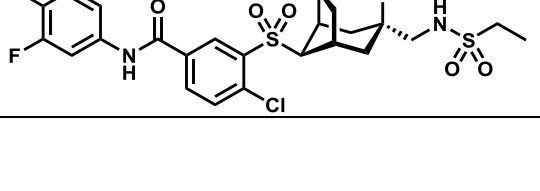
174		450.09, 452.08
175		466.08, 468.08
176		482.08, 484.07
182		486.07, 488.07
186		579.12, 581.12
187		593.11, 595.10
196		529.08, 531.08
198		637.11, 639.11 (M+HCO ₂ H-H)

199		605.11, 607.11
201		529.14, 531.18
202		543.11, 545.23
203		571.18, 573.20
204		555.15, 557.16
205		605.19, 607.18
209		658.13, 660.13
210		640.13, 642.12

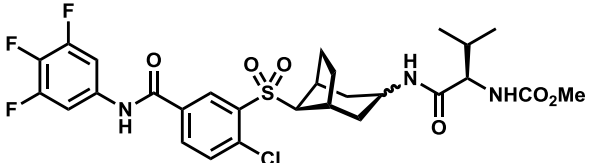
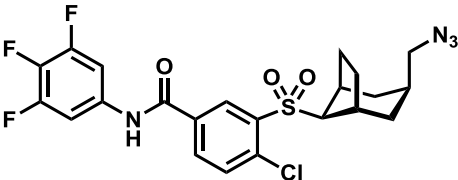
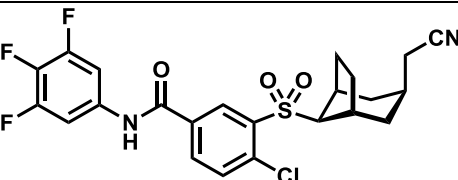
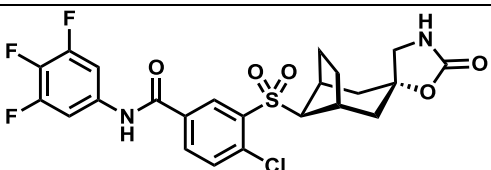
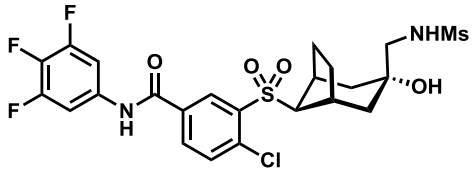
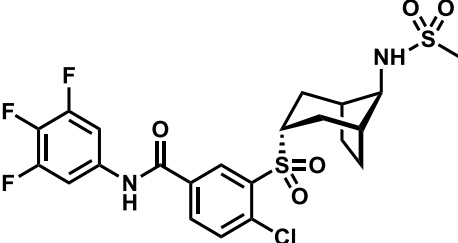
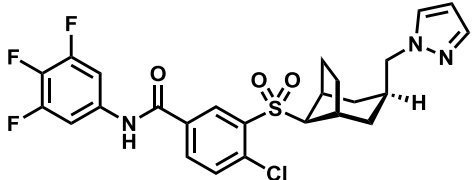
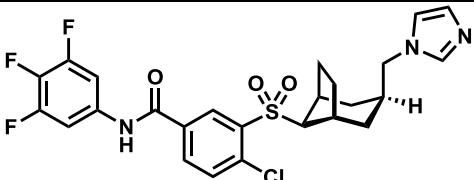
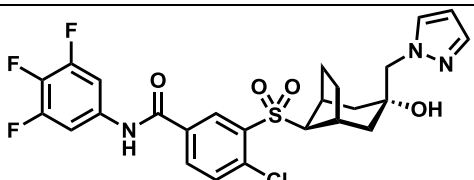
213		691.15, 693.15
214		673.13, 675.13
215		689.13, 691.13
216		689.13, 691.13
217		585.10, 587.10
218		585.10, 587.10
219		485.05, 487.05
222		570.09, 572.09
224		681.15, 683.15

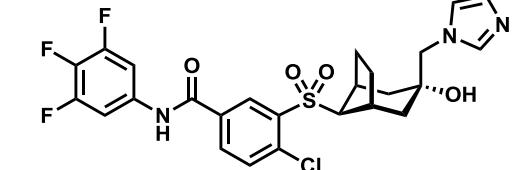
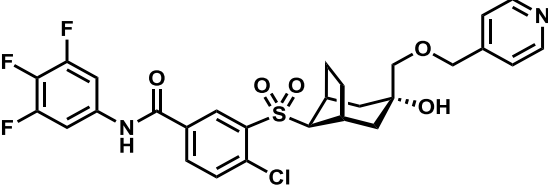
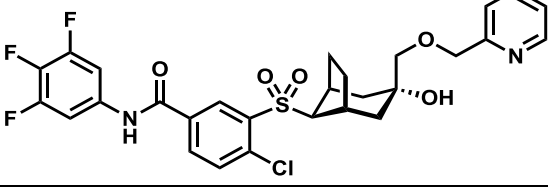
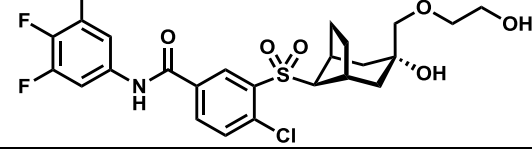
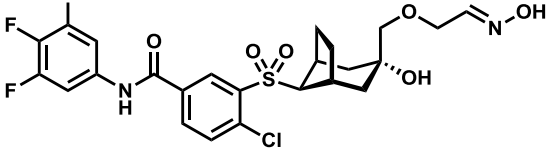
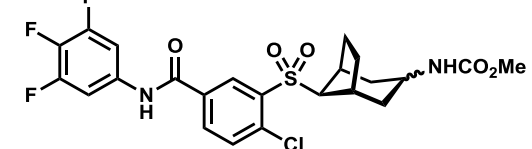
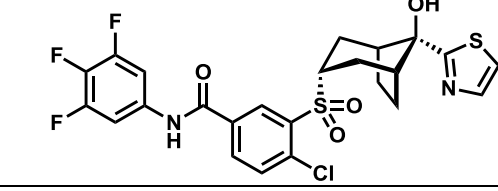
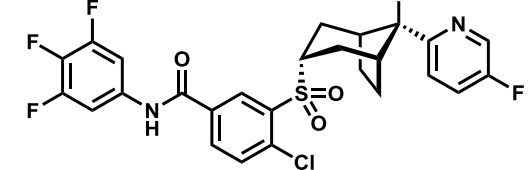
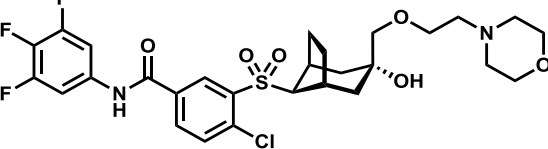
226		512.05, 514.05
228		506.12
229		499.07, 510.06
230		619.2, 621.2
231		673.0, 675.0
232		623.1, 625.0
233		635.1, 636.9
234		650.0, 652.0

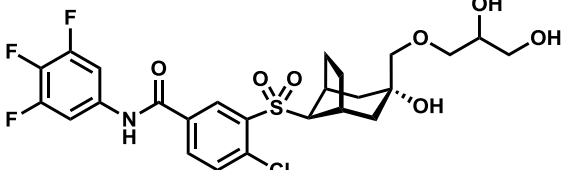
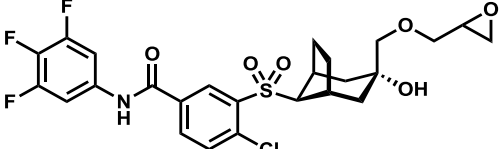
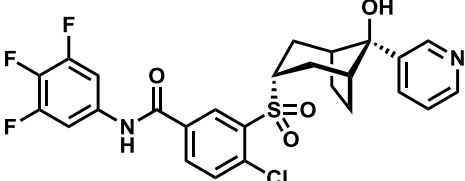
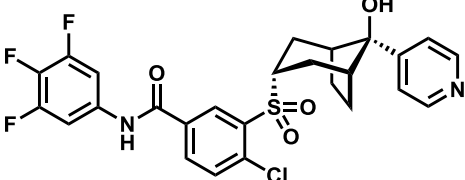
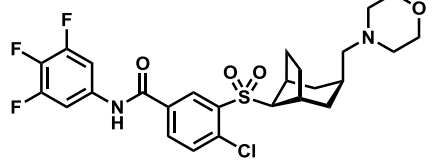
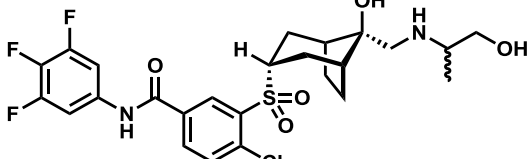
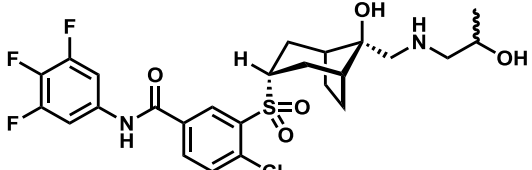
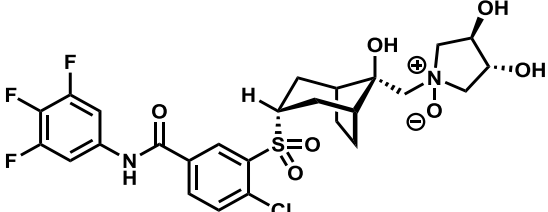
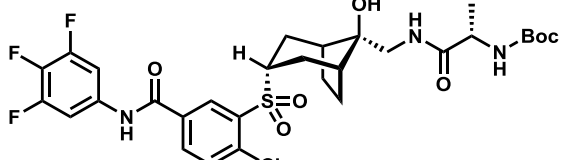
235		695.0, 697.0
236		623.1, 625.0
237		635.1, 636.9
238		635.1, 636.9
240		514.07, 516.06
244		623.1, 625.0
248		572.7, 574.8
254		602.9, 605.0

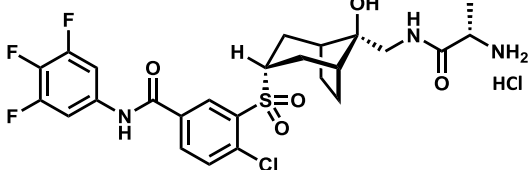
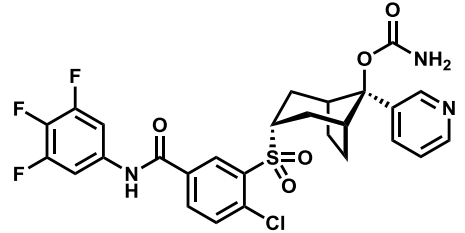
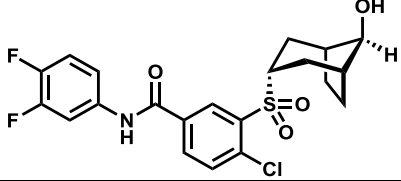
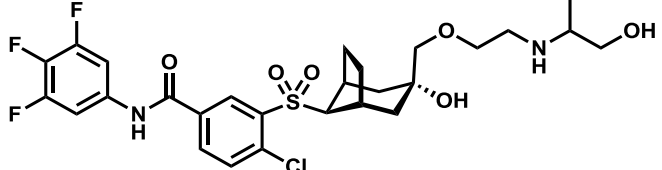
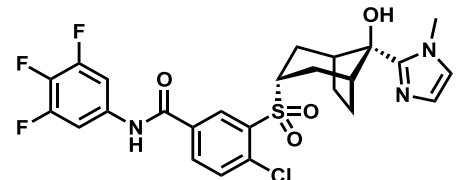
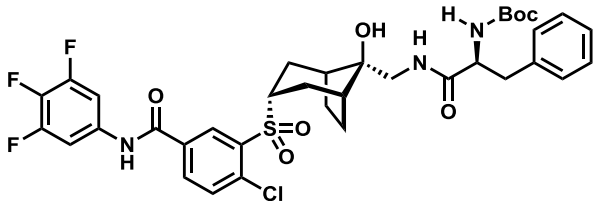
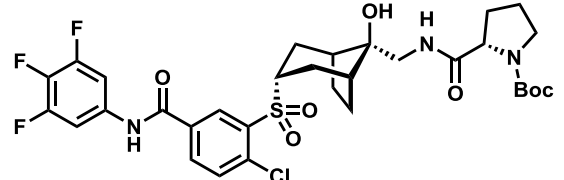
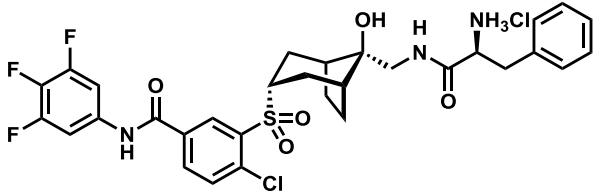
258		527.09, 529.09
261		552.09, 554.09
264		598.14, 600.14
265		700.9, 702.9
272		529.08, 531.08
273		579.06, 581.06
274		527.06, 529.06
278		592.8, 594.8

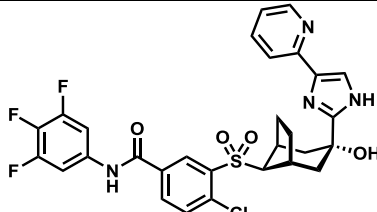
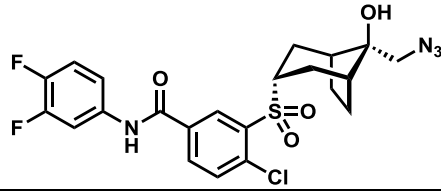
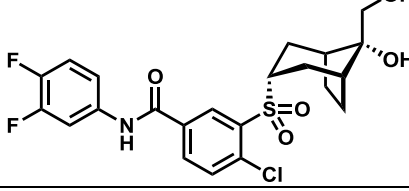
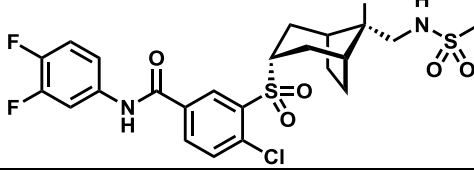
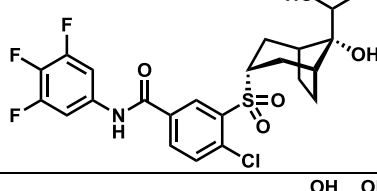
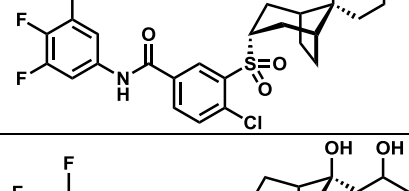
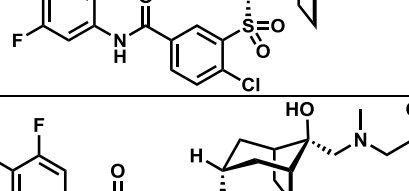
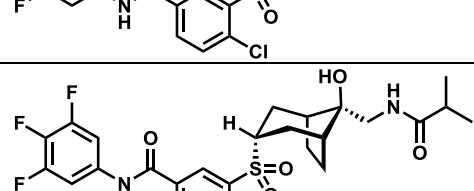
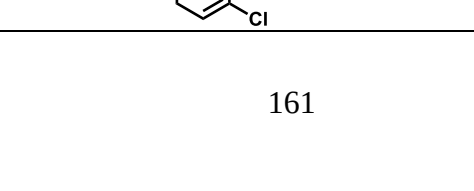
279		604.6, 606.6
280		542.8, 544.7
285		527.12, 529.12
288		657.7, 659.8
294		605.08, 607.08
295		642.07, 644.07
296		642.07, 644.07
298		471.09, 473.08
299		549.05, 551.05

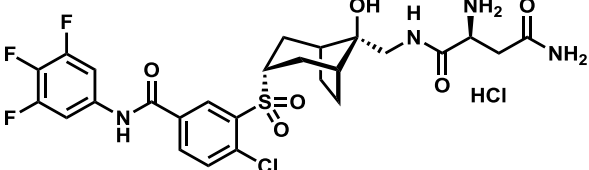
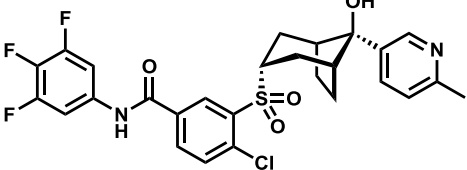
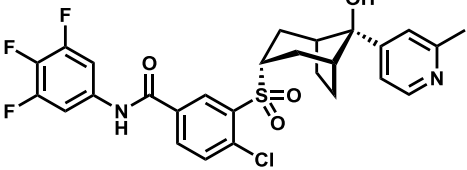
300		628.14, 630.15
304		511.3, 513.3
305		511.3, 513.3
306		527.12, 529.12
307		579.06, 581.06
310		595.05, 597.05
311		536.10, 538.10
312		536.10, 538.10
313		552.09, 554.09

314		552.09, 554.09
316		593.11, 595.11
317		593.11, 595.11
319		546.10, 548.10
320		559.09, 651.09
321		529.08, 531.09
322		555.04, 557.04
323		613.08, 615.08 [M+HCO ₂ H-H] ⁻
325		615.17, 617.17

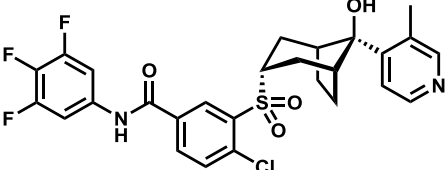
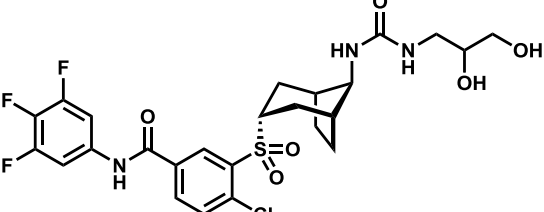
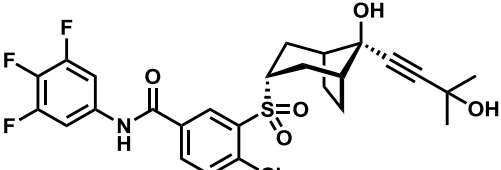
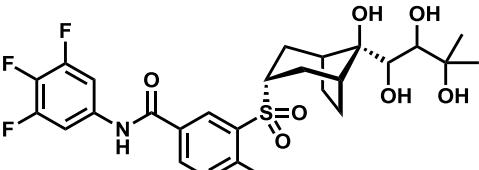
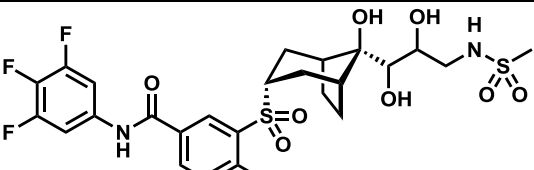
327		576.11, 578.11
328		558.10, 560.10
331		595.09, 597.09
332		595.09, 597.09
337		555.13, 557.13
341		559.12, 561.12
342		559.12, 561.12
343		603.11, 605.11
349		672.17, 674.17

351		572.12, 574.12
353		592.09, 594.09
354		454.07, 456.07
358		603.16, 605.16
362		552.09, 554.09
364		748.21, 750.21
365		698.19, 700.19
366		648.16, 650.16

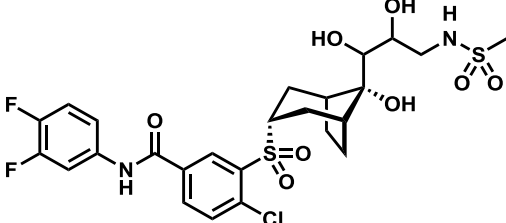
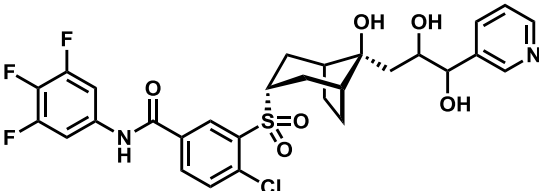
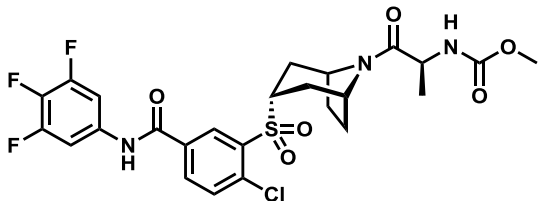
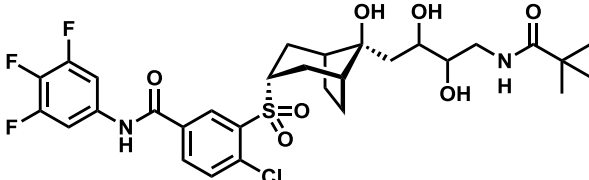
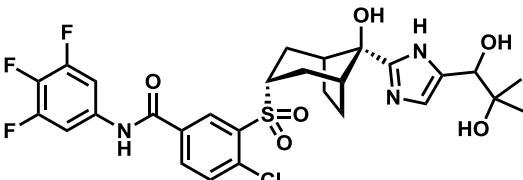
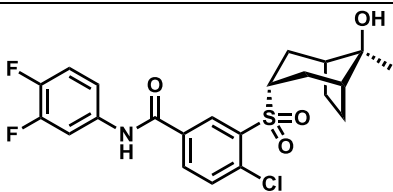
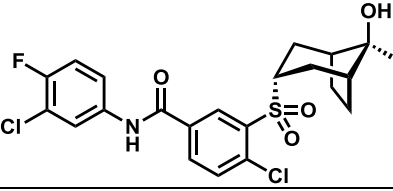
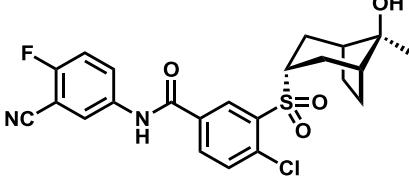
367		541.11, 543.11
368		509.09, 511.08
369		484.08, 486.08
370		607.08, 609.08 [M-H+(CO ₂ H)] ⁻
371		516.08, 518.08
372		516.08, 518.08
373		530.10, 532.10
374		573.14, 575.14
375		571.12, 573.12

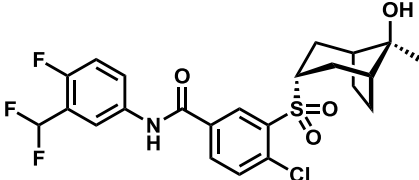
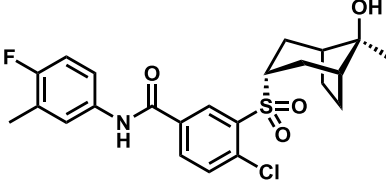
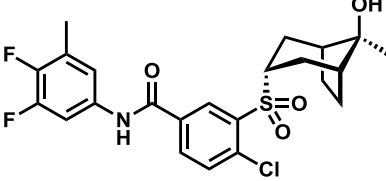
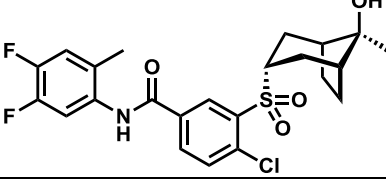
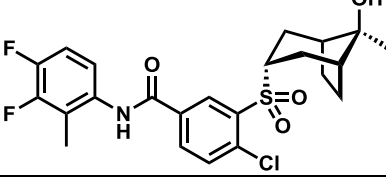
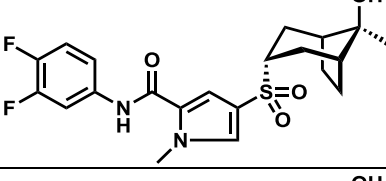
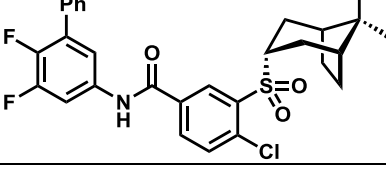
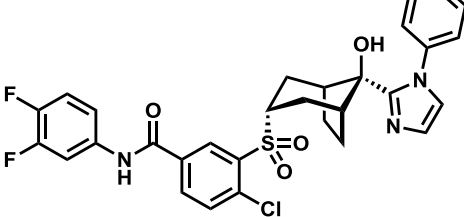
376		615.12, 617.12
377		609.11, 611.11 (M+HCO ₂ H-H) -
378		609.11, 611.11 (M+HCO ₂ H-H) -

Los siguientes ejemplos se preparan mediante el uso de procedimientos similares a los descritos anteriormente:

379	
380	
381	
382	
383	

384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	

392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	

400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	

408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Métodos: Las células HepAD38 se mantienen como se informó anteriormente (Ladner y *otros*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 4, 1715). En resumen, las células se someten a un pasaje al

alcanzar la confluencia en medio DMEM/F12 en presencia de FBS al 10 %, Penn/Strep, 250 µg/ml de G418, y 1 ug/ml de tetraciclina. Los compuestos nuevos se tamizan mediante un primer lavado de las células tres veces con PBS para eliminar la tetraciclina, y la siembra en placas de 96 pocillos a 35,000 células/pocillo. Los compuestos disueltos en DMSO después se diluyen 1:200 en pocillos que contienen células. Cinco días después de la adición de los compuestos, el material se cosecha para el análisis. Para un análisis prolongado de 8 días, las células se siembran en placas y se tratan como se describió anteriormente, pero el medio y el compuesto se cambian el d2 y d5 después del tratamiento inicial.

El día de la cosecha, se obtienen el ADN del virión mediante la lisis con Tampón de Lisis y Estabilización sin Etapas y después se cuantifican mediante PCR cuantitativo en tiempo real. Los kits ELISA disponibles comercialmente se usan para cuantificar las proteínas virales HBsAg (Alpco) o HbeAg (US Biological) según el protocolo recomendado por el fabricante después de diluir las muestras para que coincidan con el intervalo lineal de sus respectivos ensayos. Independientemente de la lectura, se informan concentraciones de compuestos que reducen la acumulación de productos virales en los lisados celulares o sobrenadantes en un 50% con respecto a controles sin fármaco (EC₅₀); los intervalos de EC₅₀ son los siguientes: A < 0.1µM; B 0.1–0.4µM; C > 0.4µM.

La toxicidad de los compuestos se evalúa mediante la siembra de células a 15,000 células/pocillo y el tratamiento con el compuesto como se describió anteriormente. Tres días después de la adición del compuesto, las células se tratan con reactivo ATPLite y se informan las concentraciones del compuesto que reducen los niveles de ATP en los pocillos en un 50 % con respecto a controles sin fármaco (CC₅₀); los intervalos de CC₅₀ son los siguientes: A > 25µM; B 10–25µM; C < 10µM.

Tabla 1 Resumen de Actividades

Número de Compuesto	HepAD38 EC ₅₀ (µM)	Número de Compuesto	HepAD38 EC ₅₀ (µM)
1	B	2	B
3	B	4	B
5	B	6	B
7	C	8	B
9	B	10	B
11	C	12	B
13	C	14	C
15	B	16	B
17	B	18	B
19	C	20	B
21	B	22	B

23	B	24	C
25	C	26	C
27	C	28	C
29	C	30	C
31	B	32	C
33	C	34	C
35	C	36	C
37	C	38	C
39	C	40	C
41	C	42	C
43	C	44	B
45	B	46	B
47	C	48	C
49	B	50	C
51	B	52	B
53	C	54	B
55	C	56	C
57	C	58	C
59	A	60	A
61	C	62	C
63	C	64	C
65	C	66	C
67	C	68	B
69	B	70	B
71	C	72	C
73	C	74	C
75	B	76	B
77	C	78	C
79	C	80	A
81	C	82	C
83	B	84	A
85	B	86	C
87	B	88	C
89	B	90	C
91	C	92	C
93	C	94	C
95	C	96	C
97	C	98	C
99	C	100	C
101	C	102	B
103	C	104	B
105	B	106	A
107	C	108	C
109	B	110	B
111	A	112	A

113	B	114	B
115	B	116	C
117	B	118	B
119	C	120	A
121	C	122	B
123	B	124	B
125	B	126	B
127	A	128	B
129	A	130	A
131	C	132	A
133	B	134	B
135	B	136	A
137	B	138	C
139	A	140	B
141	B	142	A
143	C	144	C
145	B	146	A
147	C	148	C
149	A	150	A
151	A	152	A
153	C	154	A
155	A	156	A
157	A	158	A
159	A	160	B
161	A	162	A
163	B	164	A
165	C	166	B
167	B	168	C
169	A	170	C
171	A	172	B
173	A	174	C
175	C	176	C
177	A	178	A
179	A	180	A
181	A	182	B
183	B	184	C
185	A	186	B
187	A	188	A
189	B	190	C
191	C	192	B
193	B	194	A
195	C	196	A
197	B	198	A
199	B	200	B
201	A	202	A

203	A	204	A
205	A	206	C
207	C	208	C
209	C	210	C
211	C	212	C
213	C	214	B
215	C	216	C
217	C	218	C
219	A	220	A
221	B	222	C
223	A	224	B
225	C	226	B
227	C	228	C
229	A	230	B
231	B	232	A
233	A	234	B
235	B	236	B
237	B	238	B
239	A	240	B
241	A	242	B
243	A	244	A
245	B	246	B
247	A	248	A
249	B	250	C
251	C	252	A
253	A	254	A
255	C	256	A
257	A	258	A
259	A	260	A
261	C	262	A
263	A	264	A
265	B	266	B
267	A	268	B
269	A	270	A
271	A	272	A
273	A	274	A
275	A	276	C
277	B	278	B
279	B	280	B
281	A	282	A
283	B	284	A
285	B	286	A
287	B	288	B
289	B	290	A
291	A	292	A

293	A	294	A
295	A	296	A
297	A	298	B
299	A	300	A
301	C	302	A
303	A	304	B
305	A	306	A
307	A	308	A
309	A	310	A
311	A	312	A
313	A	314	A
315	A	316	B
317	A	318	A
319	A	320	A
321	A	322	A
323	A	324	A
325	A	326	C
327	B	328	A
329	A	330	A
331	A	332	A
333	C	334	A
335	A	336	A
337	B	338	C
339	C	340	C
341	B	342	A
343	B	344	C
345	A	346	A
347	B	348	A
349	A	350	B
351	B	352	A
353	A	354	B
355	C	356	B
357	B	358	B
359	A	360	A
361	A	362	A
363	A	364	A
365	A	366	B

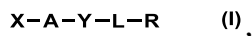
Tabla 2. Resumen de la Citotoxicidad

Número de Compuesto	ATPlite CC ₅₀ (μM)	Número de Compuesto	ATPlite CC ₅₀ (μM)
3	A	4	A
7	A	8	B
9	B	16	A
17	A	45	A
46	A	48	A

60	A	80	B
84	A	150	B
154	C	188	>12.5
220	C	246	B
252	>6.25	253	A
256	>12.5	257	A
258	>12.5	259	>12.5
260	A	267	A
271	>12.5	272	>12.5
273	>12.5	274	A
275	A	276	A
277	C	278	A
279	A	280	A
281	A	282	A
283	C	284	>3.125
285	A	286	B
287	A	288	B
289	>12.5	290	A
291	B	292	B
293	>6.25	294	>6.25
295	>12.5	296	>6.25
297	>6.25	298	B
299	A	300	>6.25
301	B	302	B
303	C	304	>6.25
305	>3.125	306	>12.5
307	A	308	A
309	A	310	A
312	B	313	>6.25
317	C	319	A
321	A	322	B
324	>12.5	329	>6.25
330	C	331	B
332	B		

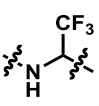
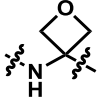
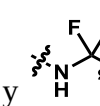
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



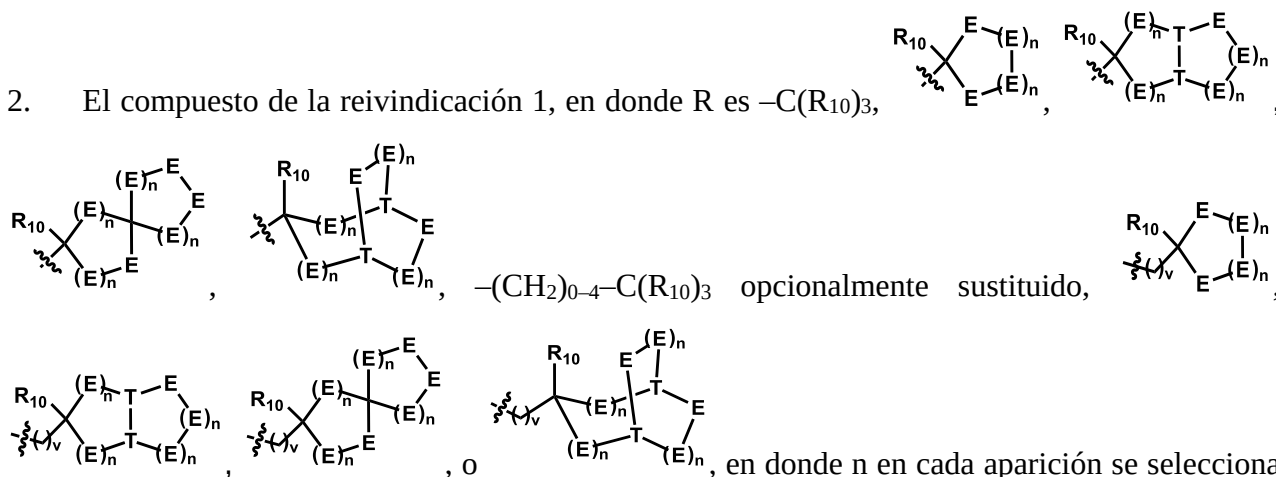
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 X y Y se seleccionan cada uno independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

A se selecciona del grupo que consiste en $-NHC(O)-$, , , y  ;
L es $S(O)_2$, $S(O)$, S u O; y

10 R se conecta a L a través de un átomo de carbono y se selecciona del grupo que consiste en $-C_1-C_{10}$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_{10}$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_{10}$ alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_{12}$ cicloalquenilo opcionalmente sustituido y heterociclos de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituidos.

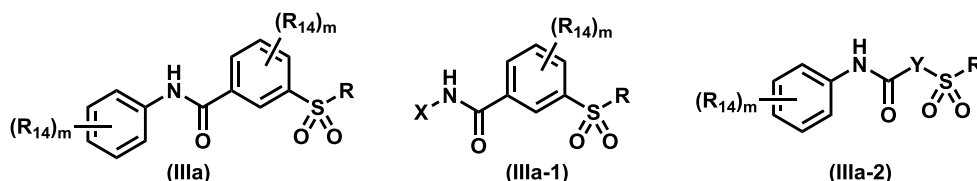
15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es $-C(R_{10})_3$,



20 en donde n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; v en cada aparición se selecciona independientemente de 1, 2, 3, o 4; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R_{10}) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de $-C(R_{10})_2-$, $-N(R_{10})-$, O, S, $S(O)$, y $S(O)_2$; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8- miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

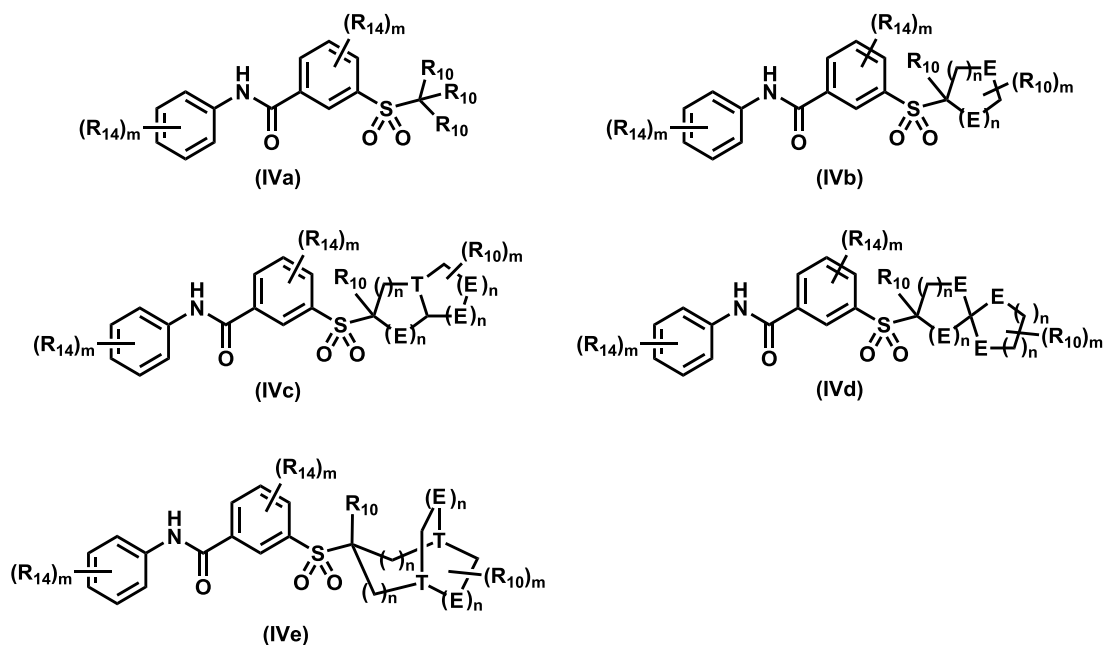
sustituido, y $-L_1-R_1$; en donde L_1 es $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)-$, $-OC(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)O-$, $-N(R_1)C(O)N(R_1)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_1)-$, $-N(R_1)S(O)_2-$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cual se unen para formar una porción de unión.

3. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (IIIa), (IIIa-1), o (IIIa-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



en donde cada m es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y R_{14} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, amino opcionalmente sustituido, N_3 , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-C(O)_2-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)NH-C_1-C_6$ alquilo, y $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), o (IVe) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, -CN, -NO₂, amino opcionalmente sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

5 opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)₂-C₁-C₆ alquilo, -C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y -C(O)-C₁-C₆ alquilo;

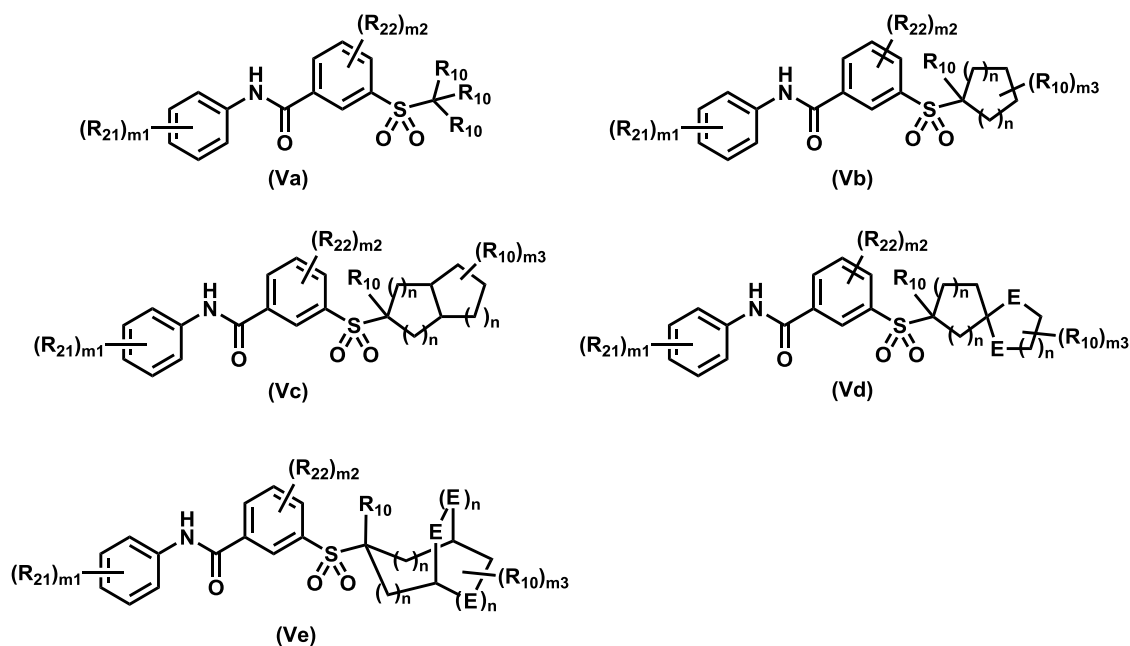
10 n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de -C(R₁₀)₂-, -N(R₁₀)-, O, S, S(O), y S(O)₂; R₁₀ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos,

15 arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y -L₁-R₁; en donde L₁ es -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)-, -OC(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)O-, -N(R₁)C(O)N(R₁)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R₁)-, -N(R₁)S(O)₂-; R₁ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino

20 opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3- a 8-miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente

sustituido; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.

5 El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), o (Ve), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



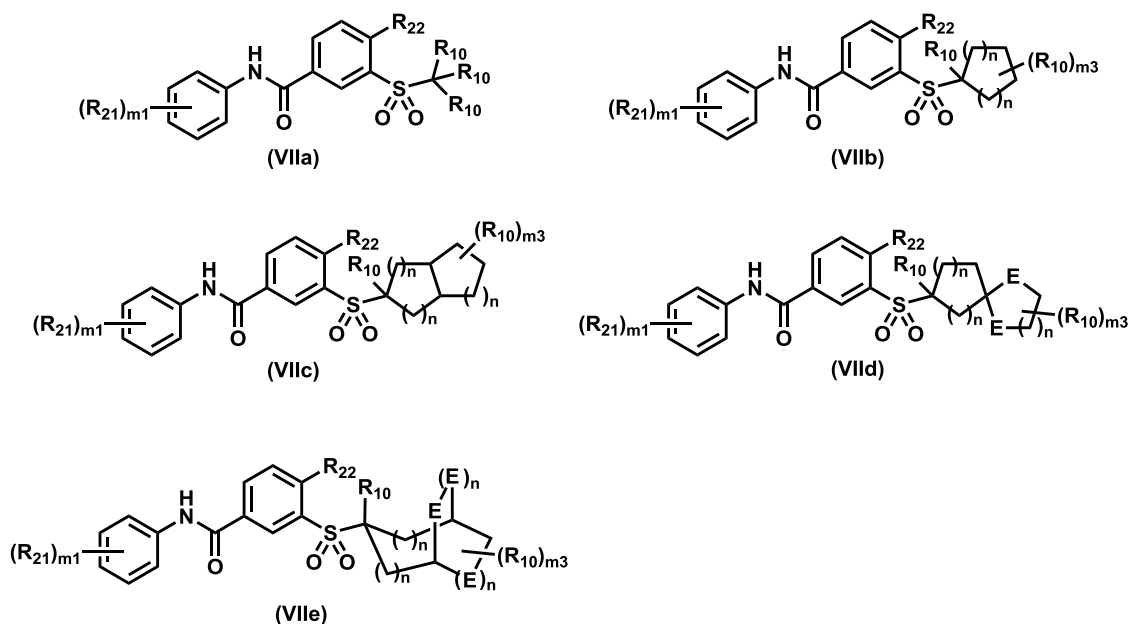
10 en donde m_1 es 1, 2, o 3; m_2 es 1 o 2; m_3 es 0, 1, 2, o 3; R_{21} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; R_{22} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, opcionalmente sustituido $-C_1-C_6$ alquilo, y opcionalmente sustituido $-C_1-C_6$ alcoxi; n en cada

15 aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $-C(R_{10})_2-$, $-N(R_{10})-$, O, S, S(O), y S(O)₂; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquínulo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8

20 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y $-L_1-R_1$; en donde L_1 es $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R_1)-$,

$-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)-$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_1)-$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{S}(\text{O})_2-$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alqueno opcionalmente sustituido, $-\text{C}_2-\text{C}_8$ alquino opcionalmente sustituido, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternativamente, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno a los cuales están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.

6. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), o (VIIe), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

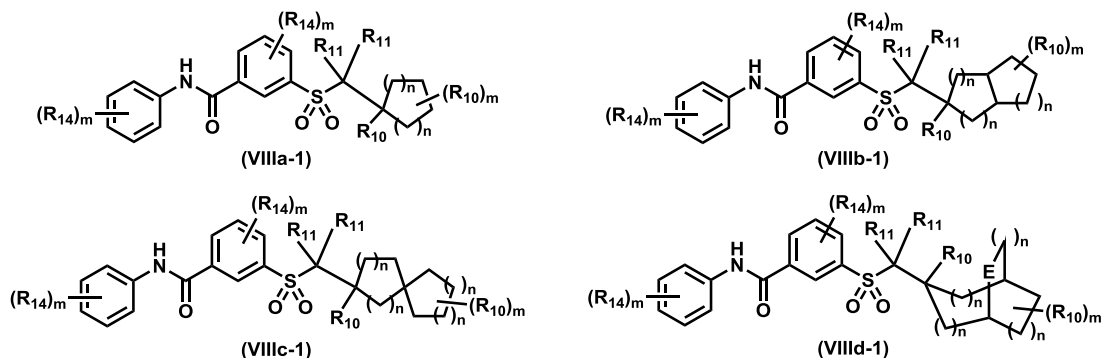


en donde $m1$ es 1, 2, o 3; $m3$ es 0, 1, 2, o 3; R_{21} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alcoxi opcionalmente sustituido y C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido; R_{22} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido y $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alcoxi opcionalmente sustituido; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; E en cada aparición se selecciona independientemente de $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-$, O, S, $\text{S}(\text{O})$, y $\text{S}(\text{O})_2$; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en

en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; R₁₁ en cada aparición se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, -CN, amino, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alquilo
 5 opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, -C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, -NH-C₁-C₆ alquilo
 10 opcionalmente sustituido, -N(C₁-C₆ alquilo)₂ opcionalmente sustituido, -CO₂H, -C(O)₂-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)NH-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido y -C(O)-C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido; R₁₄ en cada aparición se selecciona independientemente de los grupos que consisten en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, -CN, -NO₂, amino opcionalmente
 15 sustituido, N₃, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, -C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)₂-C₁-C₆
 20 alquilo, -C(O)NH-C₁-C₆ alquilo, y -C(O)-C₁-C₆ alquilo; T en cada aparición se selecciona independientemente de C(R₁₀) y N; E en cada aparición se selecciona independientemente de -C(R₁₀)₂-, -N(R₁₀)-, O, S, S(O), y S(O)₂; R₁₀ en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno
 25 opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y -L₁-R₁; en donde L₁ es -O-, -S-, -NR₁-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)-, -OC(O)N(R₁)-, -N(R₁)C(O)O-, -N(R₁)C(O)N(R₁)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R₁)-, -N(R₁)S(O)₂-; R₁ en cada
 30 aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alqueno opcionalmente sustituido, -C₂-C₈ alquino opcionalmente sustituido, -C₃-C₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternatively, dos grupos R₁₀ adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o imínico o un anillo fusionado; dos grupos R₁₀ geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima

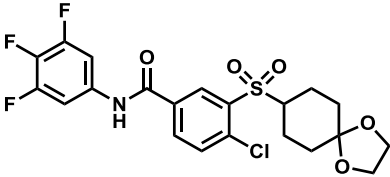
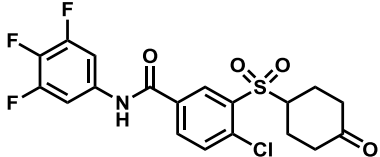
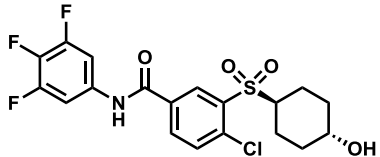
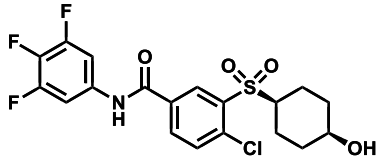
opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.

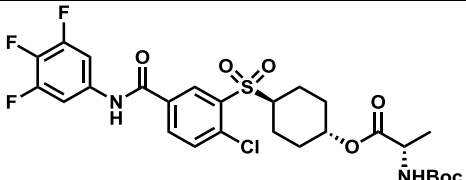
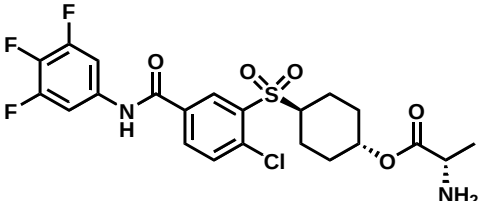
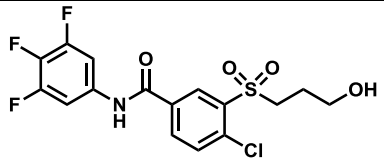
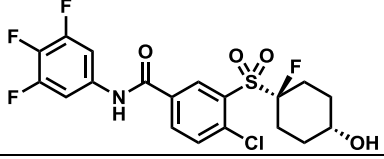
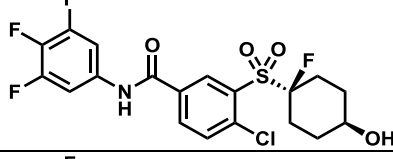
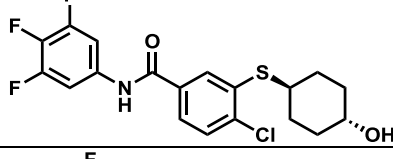
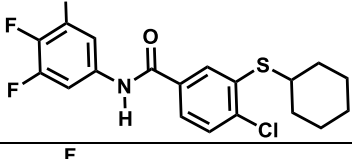
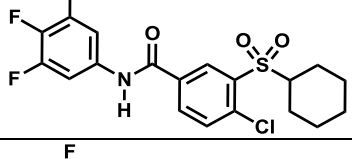
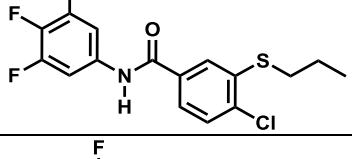
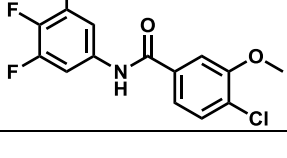
9. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIIIa-1), (VIIIb-1),
5 (VIIIc-1), o (VIId-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



- en donde m en cada aparición es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, 2, o 3; R_{11} en cada aparición se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $-CN$, amino, amino protegido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_6$ alquilo
10 opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-NH-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-N(C_1-C_6 \text{ alquilo})_2$ opcionalmente sustituido, $-CO_2H$, $-C(O)_2-C_1-C_6$
15 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NH-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, y $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido; R_{14} en cada aparición se selecciona independientemente de los grupos que consisten en hidroxilo, hidroxilo protegido, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, amino opcionalmente sustituido, N_3 , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C_1-C_6$ alquilo
20 opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, $-C_1-C_6$ alcoxi opcionalmente sustituido, $-C(O)_2-C_1-C_6$ alquilo, $-C(O)NH-C_1-C_6$ alquilo, y $-C(O)-C_1-C_6$ alquilo; E en cada aparición se selecciona independientemente de $-C(R_{10})_2-$, $-N(R_{10})-$, O, S, S(O), y S(O)₂; R_{10} en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo
25 opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8

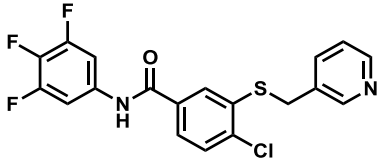
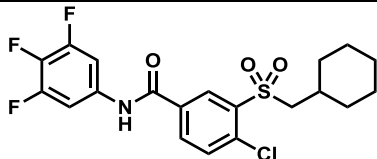
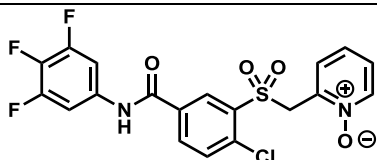
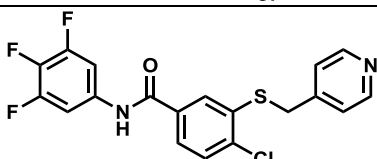
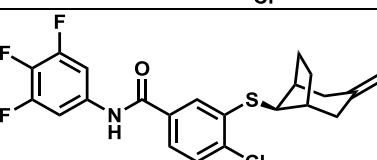
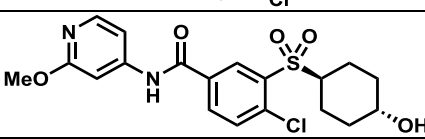
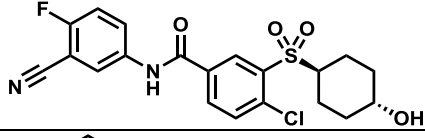
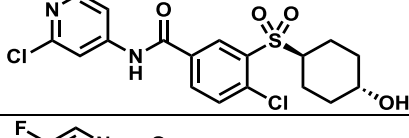
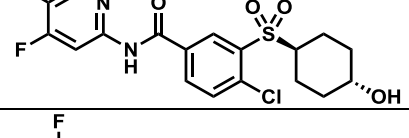
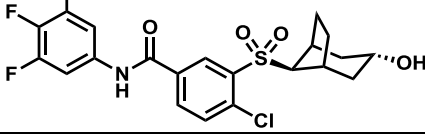
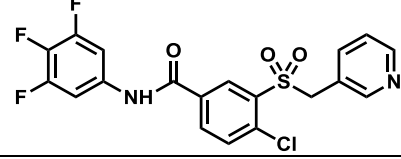
- miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y $-L_1-R_1$; en donde L_1 es $-O-$, $-S-$, $-NR_1-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)-$, $-OC(O)N(R_1)-$, $-N(R_1)C(O)O-$, $-N(R_1)C(O)N(R_1)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_1)-$, $-N(R_1)S(O)_2-$; R_1 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que
- 5 consiste en hidrógeno, $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquenilo opcionalmente sustituido, $-C_2-C_8$ alquinilo opcionalmente sustituido, $-C_3-C_8$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclos de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; alternatively, dos grupos R_{10} adyacentes se toman junto con los átomos de carbono o nitrógeno al cual están unidos para formar un enlace doble olefínico o
- 10 imínico o un anillo fusionado; dos grupos R_{10} geminales juntos forman un oxo, una olefina opcionalmente sustituida, una oxima opcionalmente sustituida, o un anillo espiro adicional; y/o dos grupos R_{10} distantes se toman junto con los átomos a los cuales están unidos para formar una porción de unión.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos expuestos más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

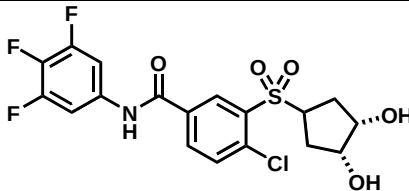
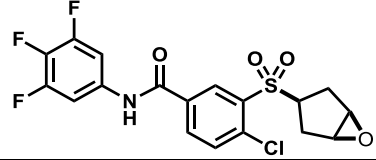
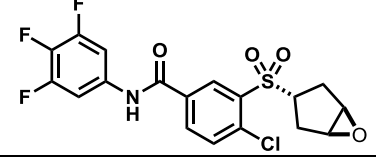
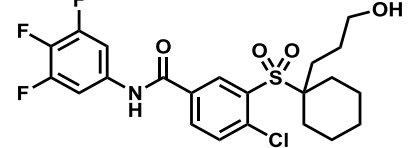
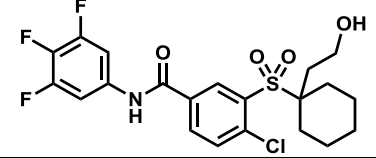
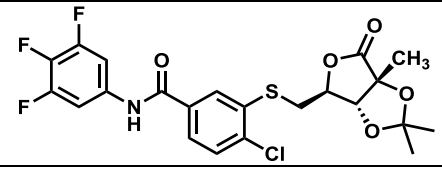
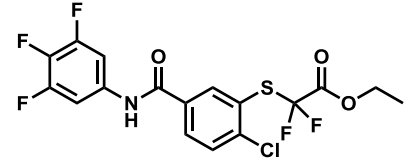
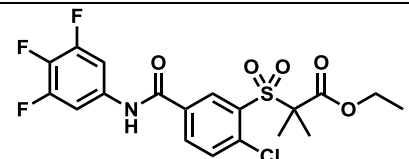
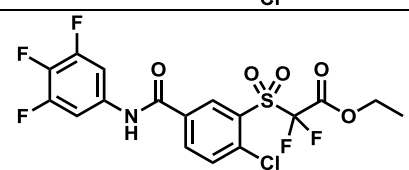
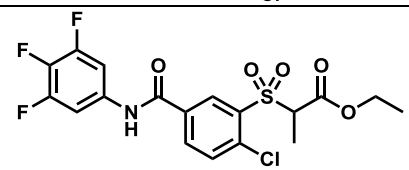
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

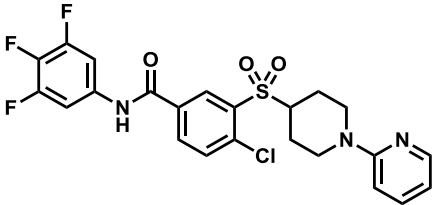
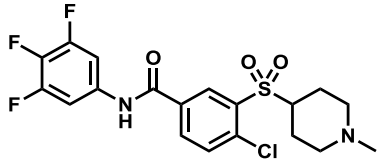
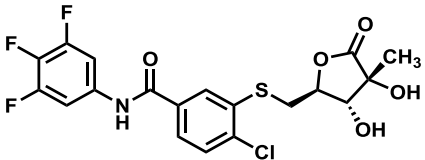
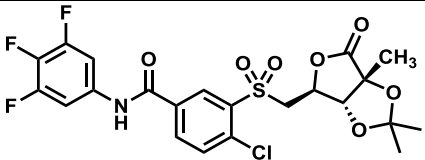
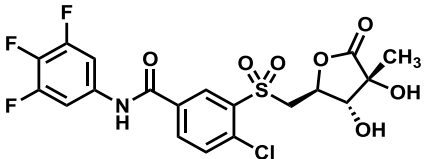
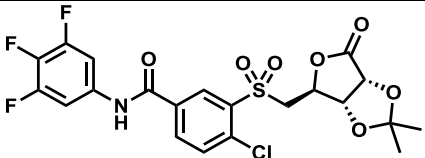
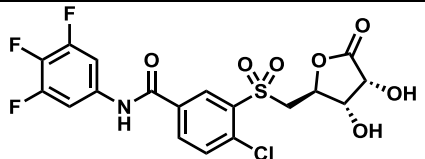
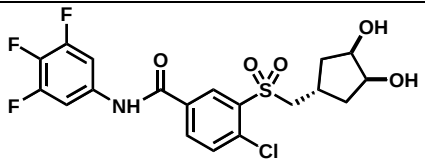
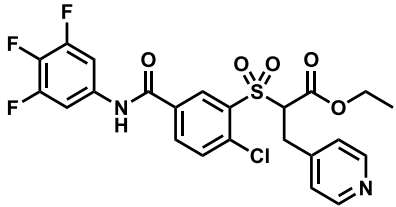
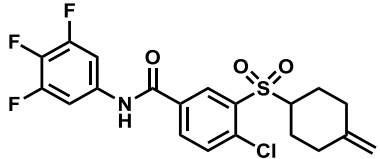
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

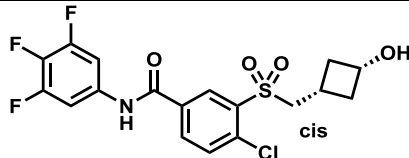
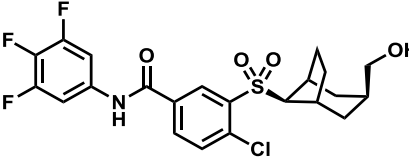
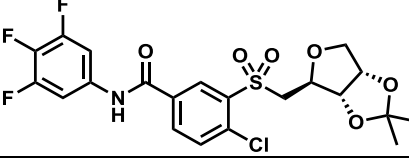
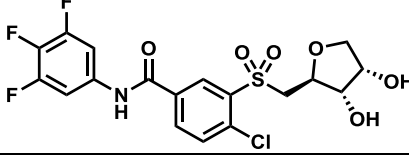
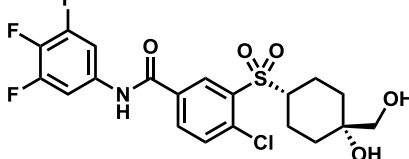
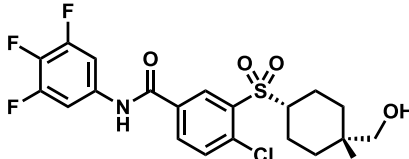
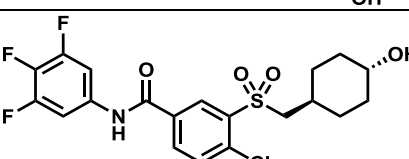
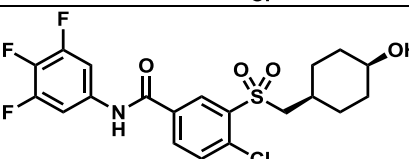
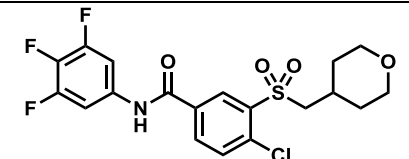
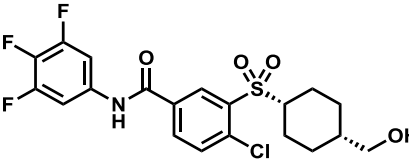
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

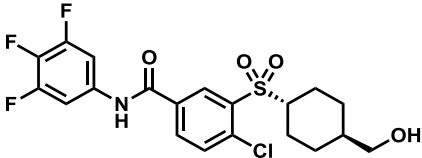
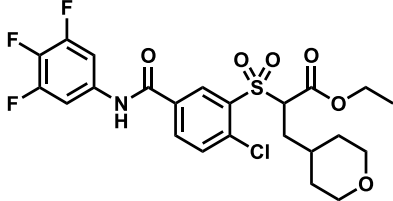
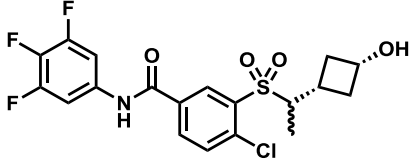
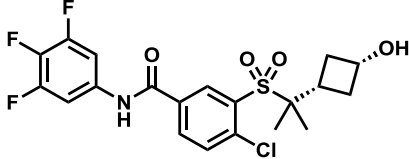
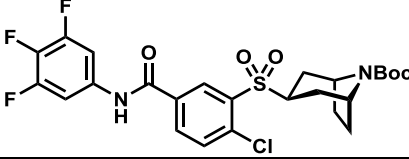
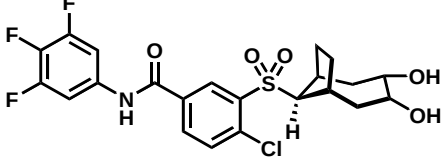
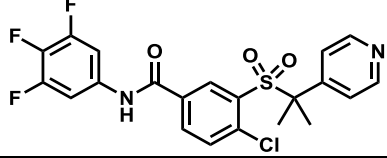
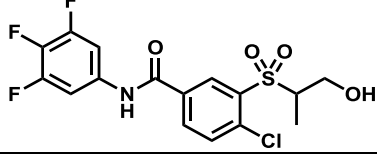
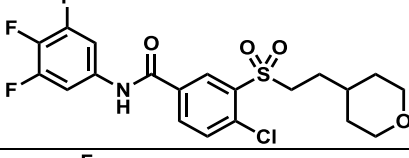
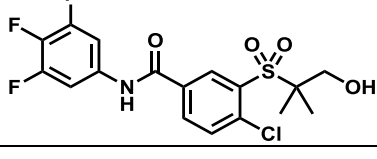
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

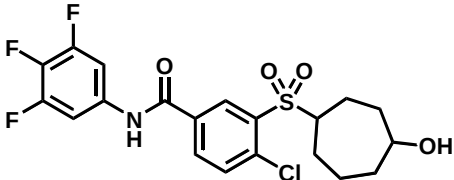
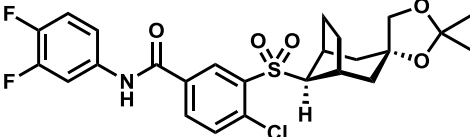
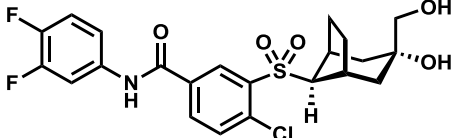
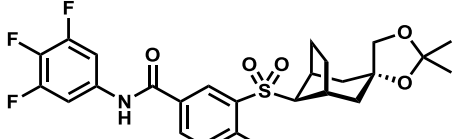
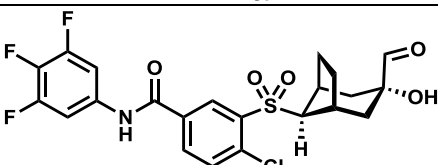
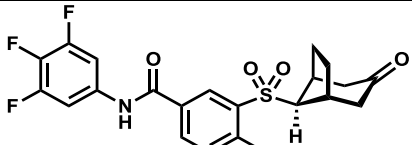
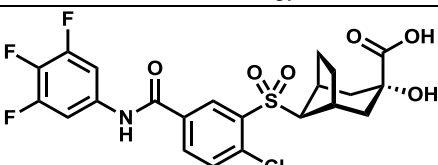
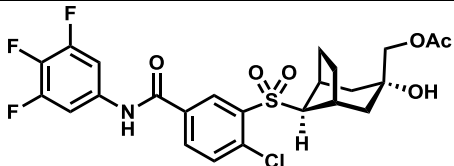
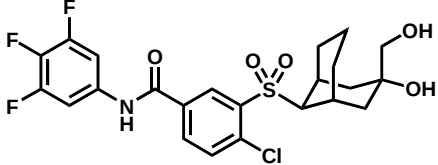
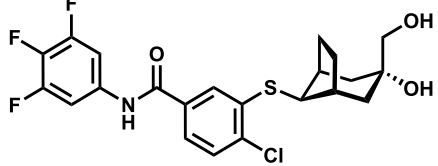
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

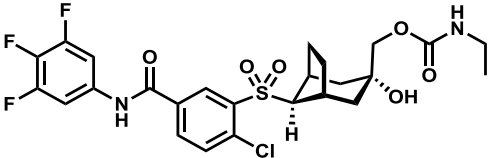
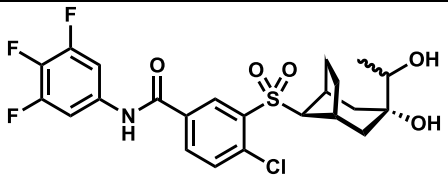
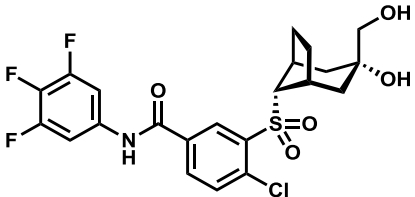
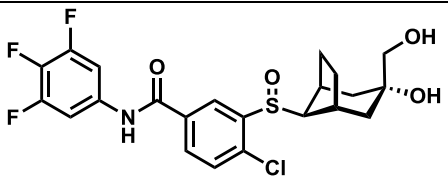
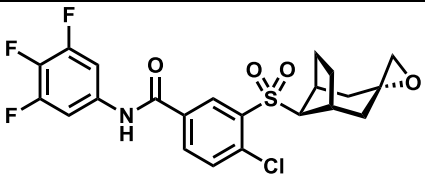
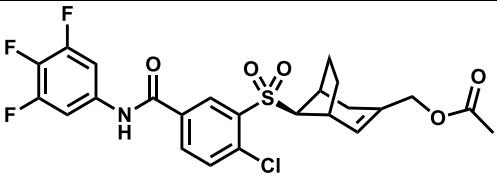
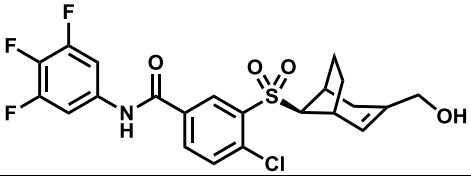
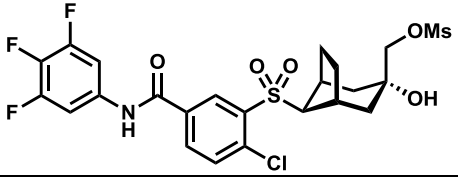
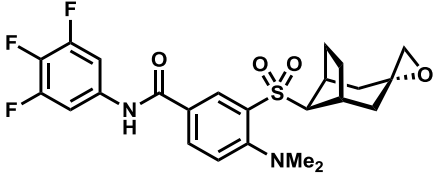
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

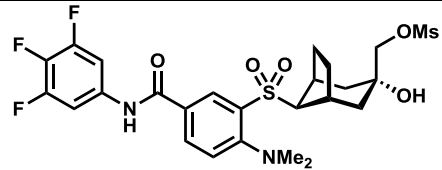
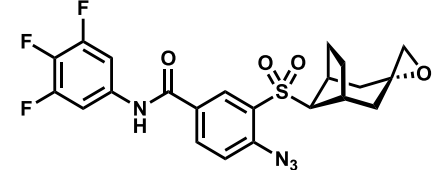
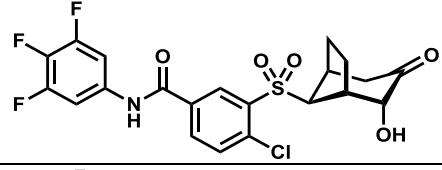
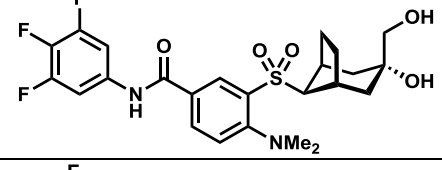
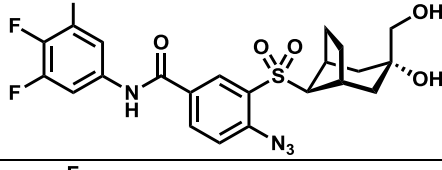
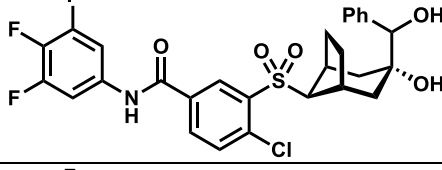
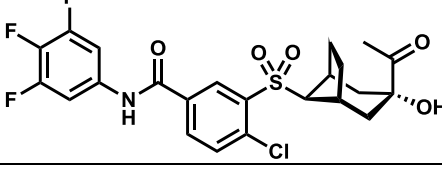
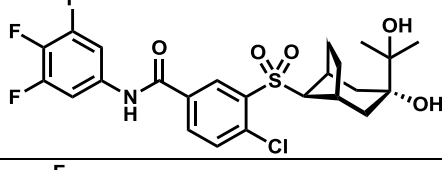
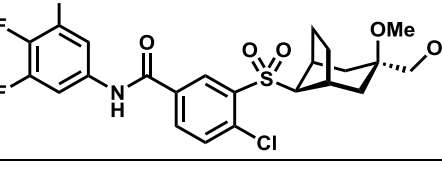
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

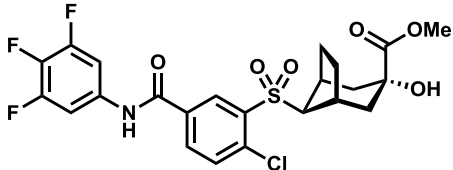
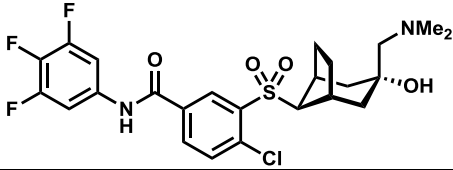
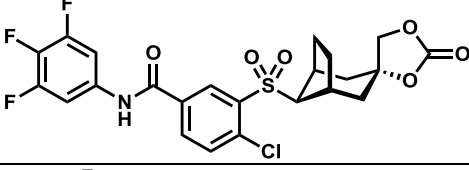
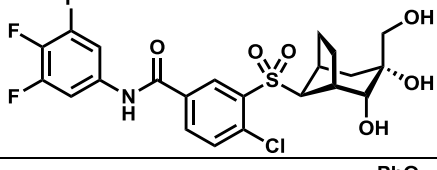
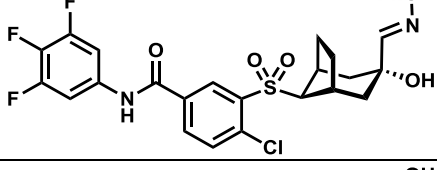
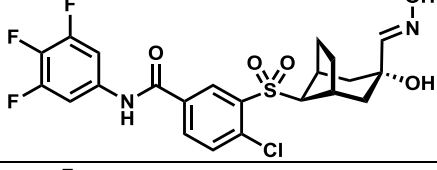
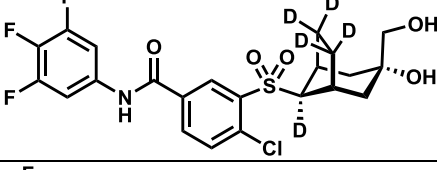
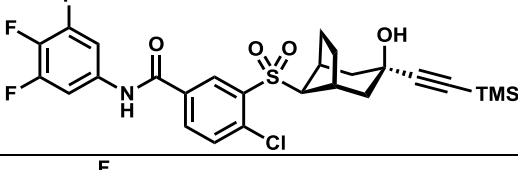
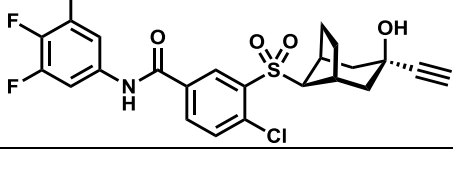
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

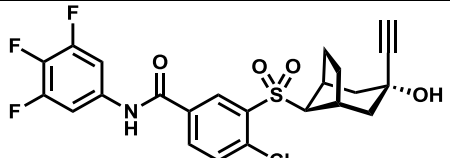
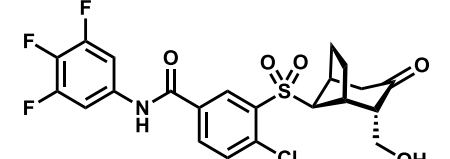
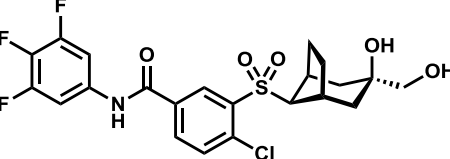
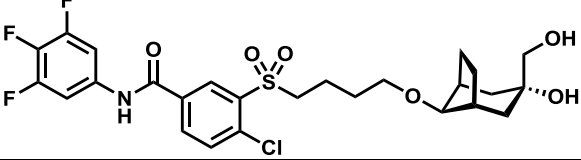
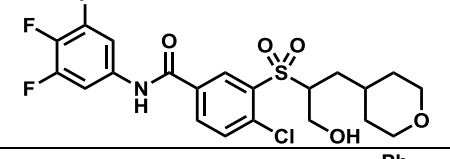
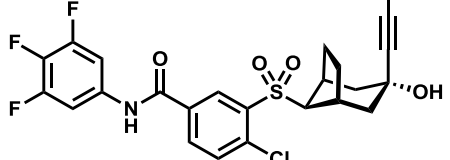
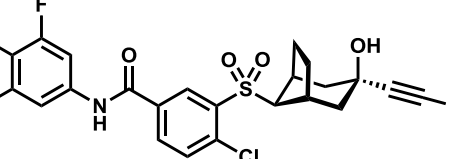
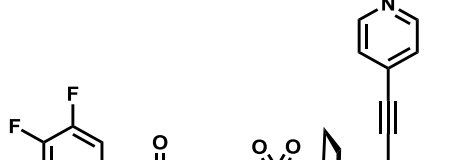
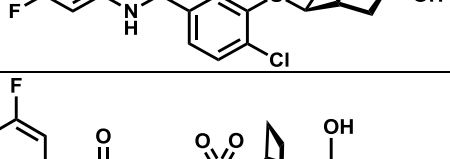
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

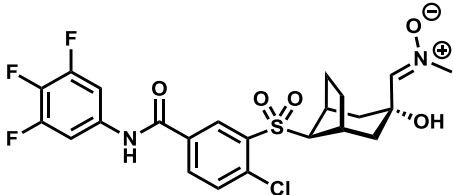
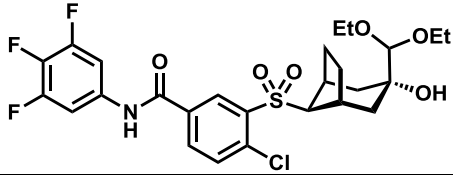
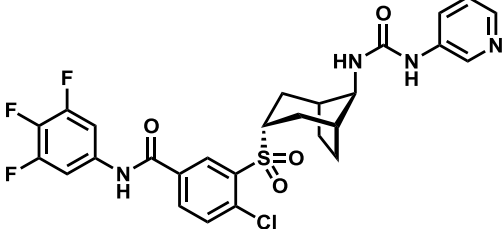
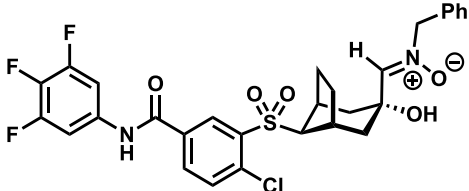
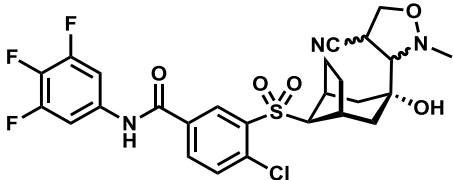
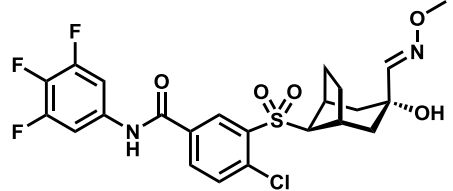
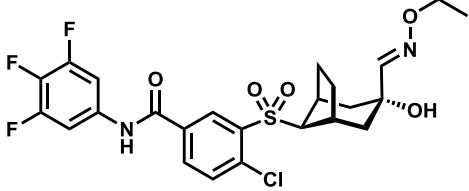
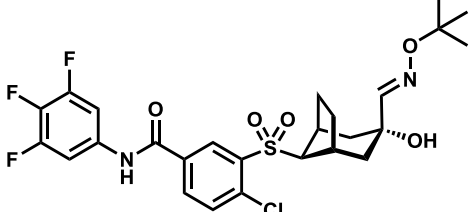
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

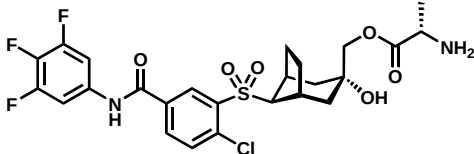
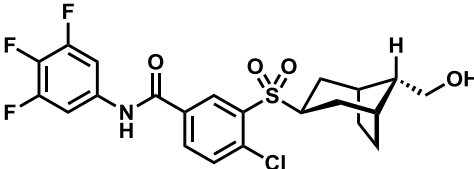
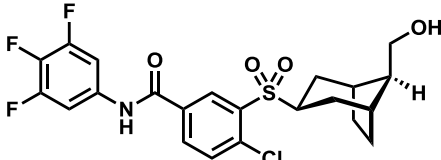
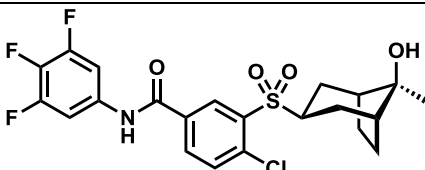
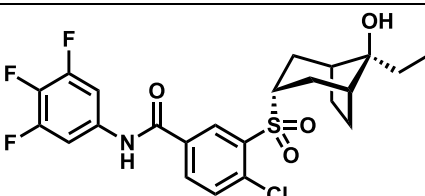
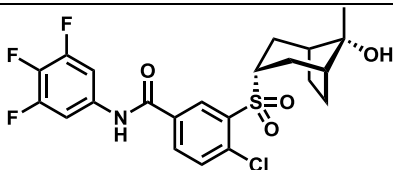
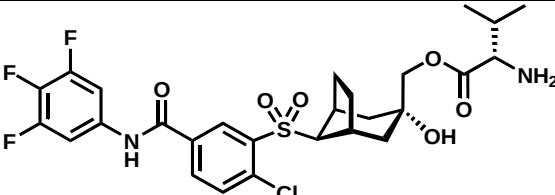
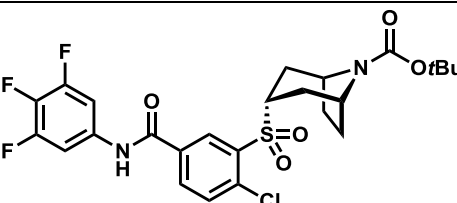
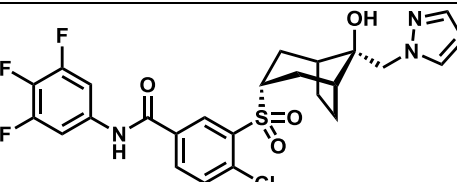
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

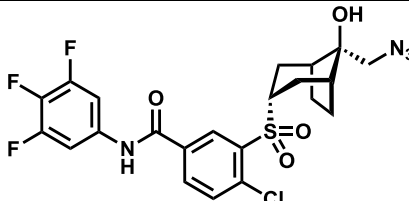
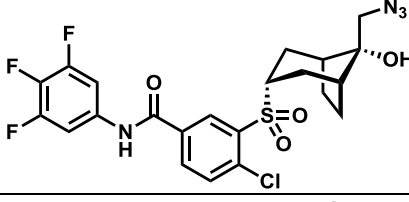
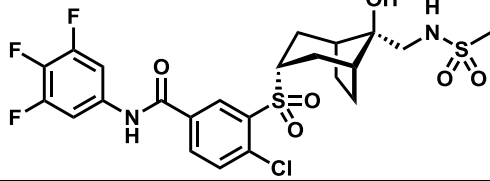
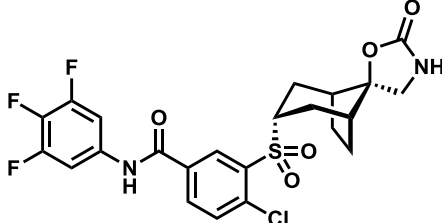
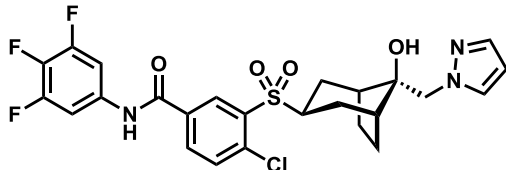
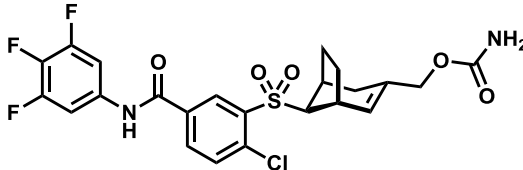
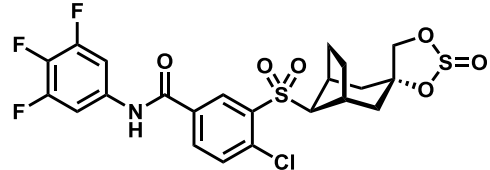
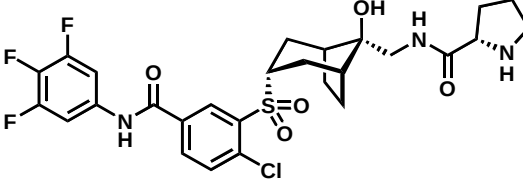
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

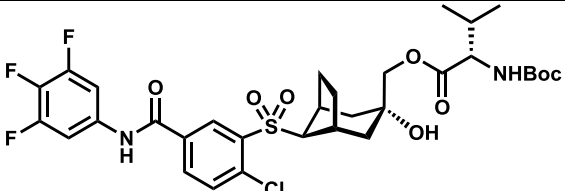
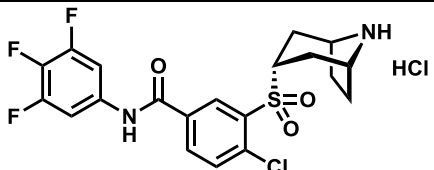
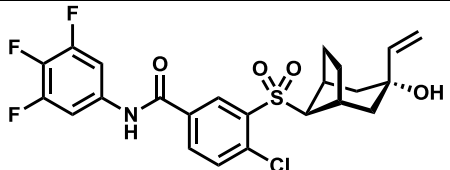
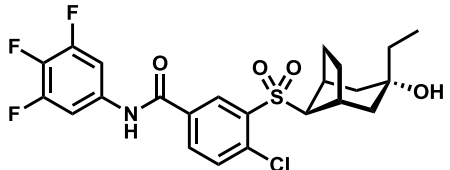
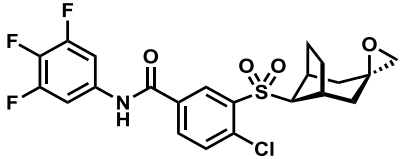
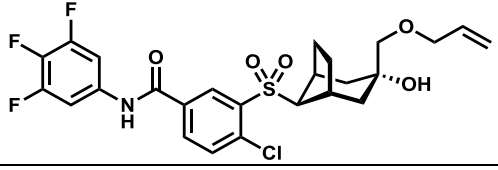
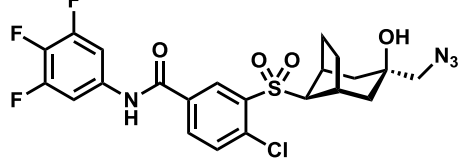
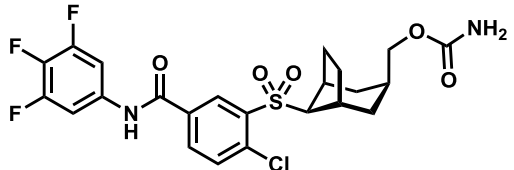
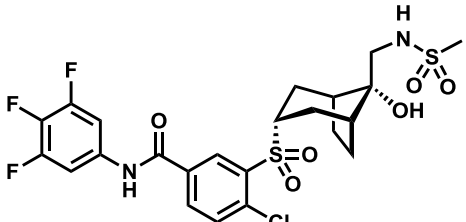
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

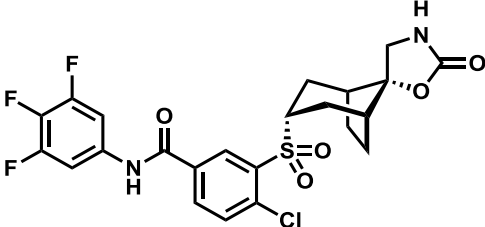
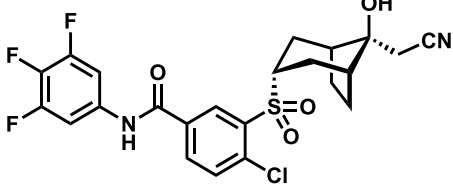
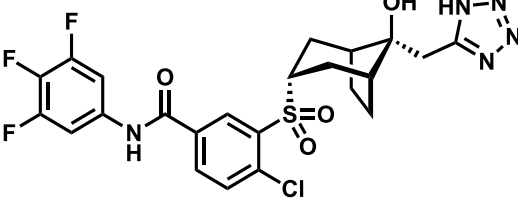
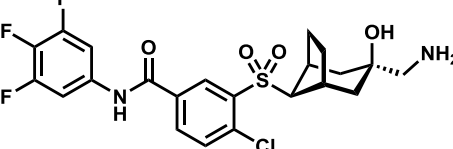
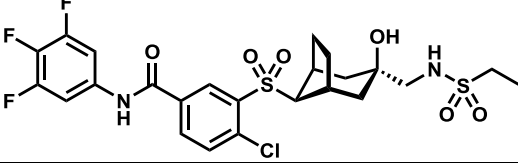
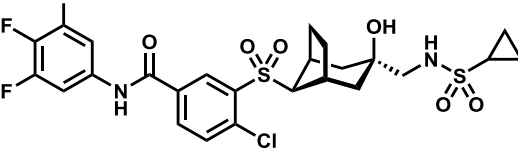
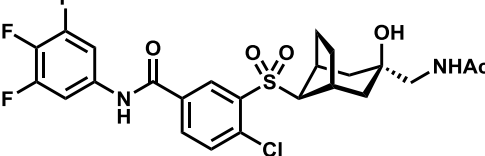
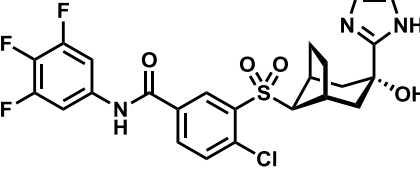
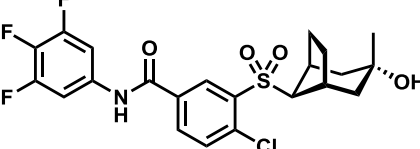
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	

239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

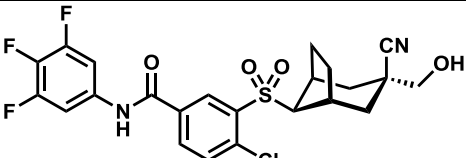
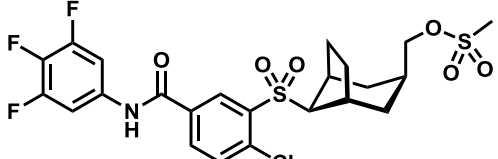
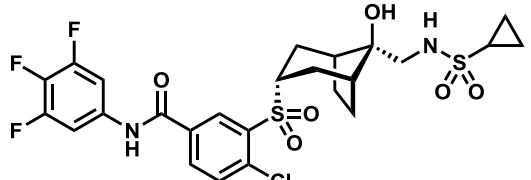
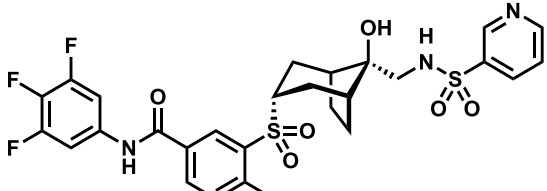
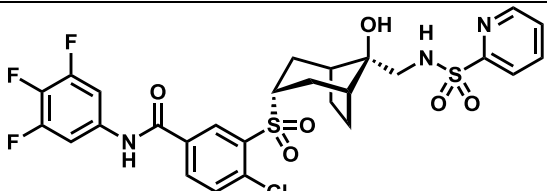
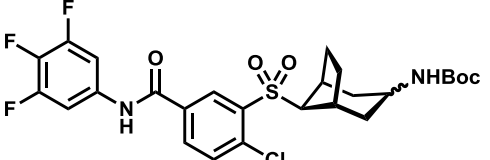
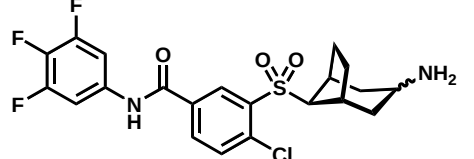
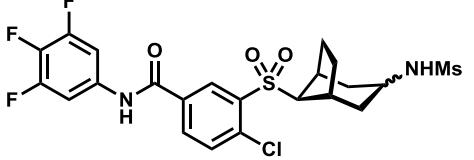
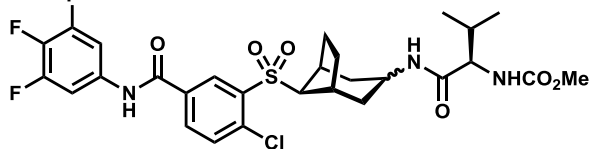
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

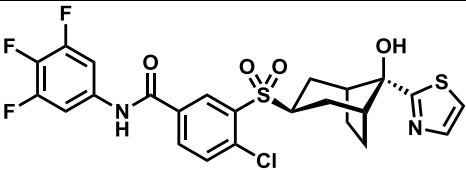
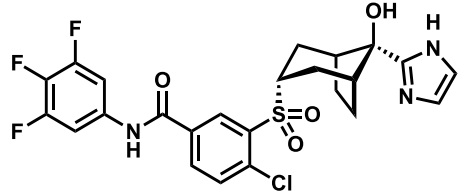
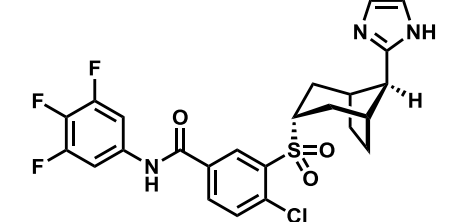
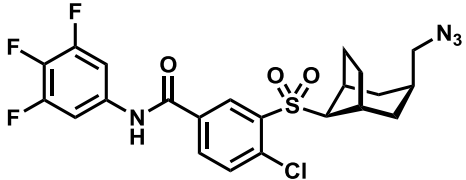
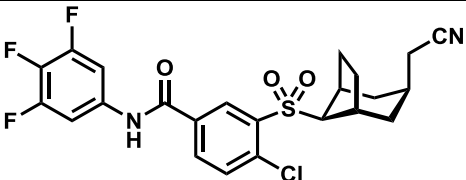
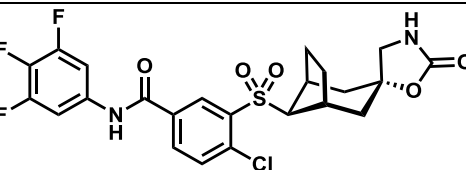
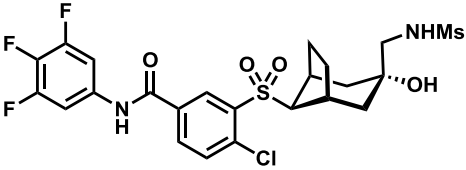
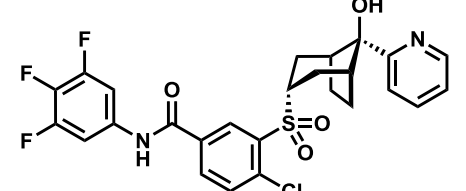
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

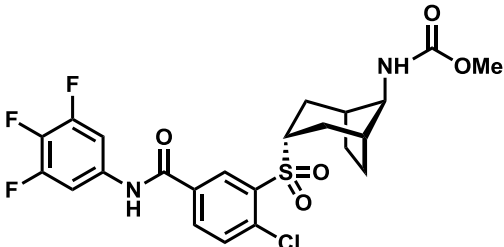
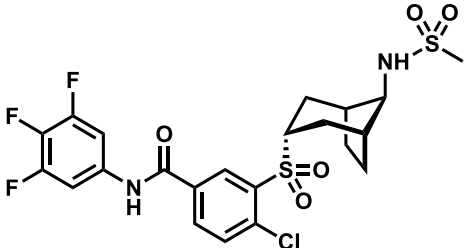
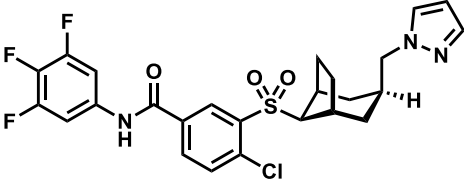
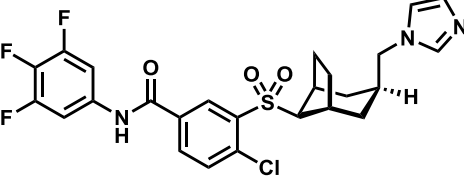
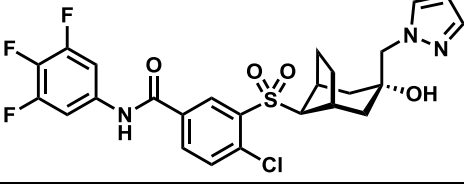
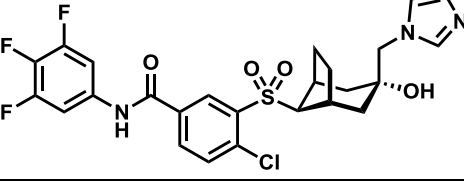
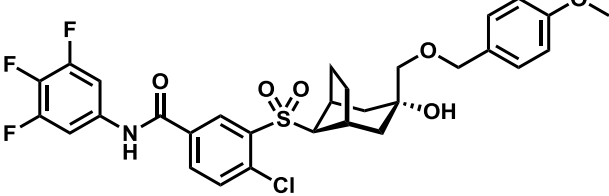
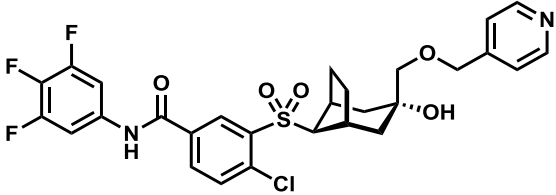
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

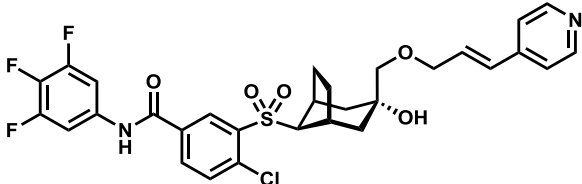
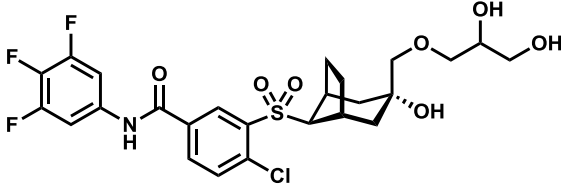
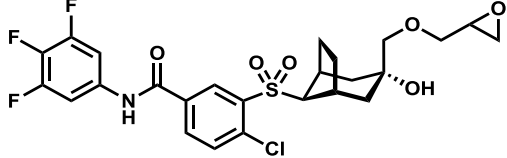
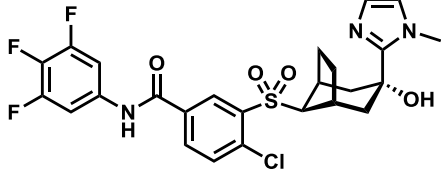
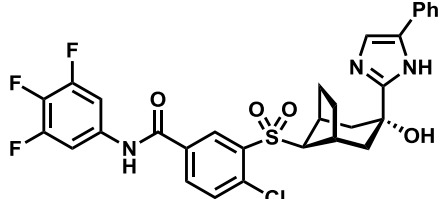
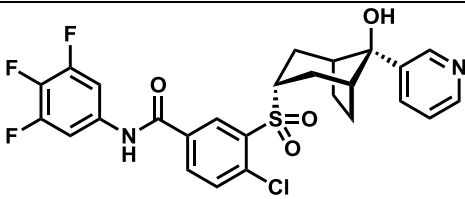
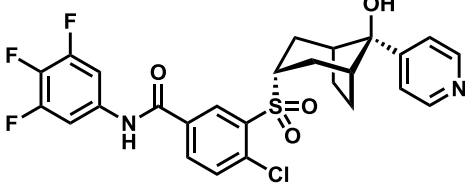
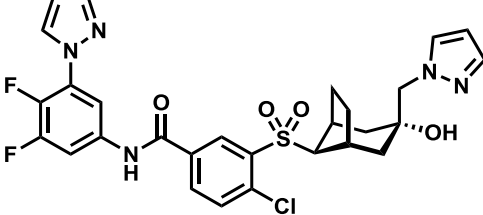
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	

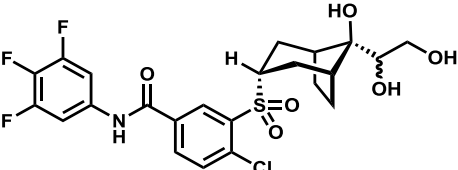
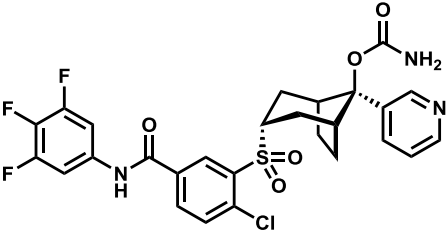
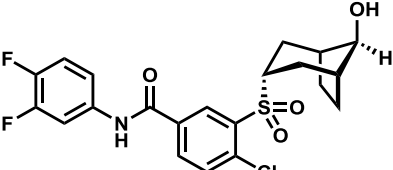
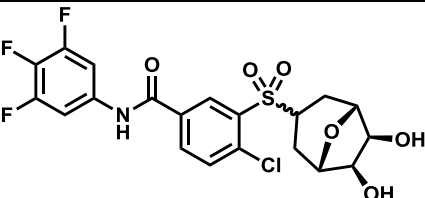
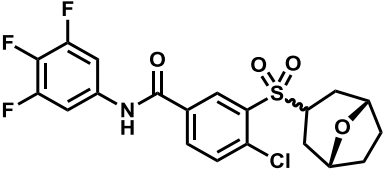
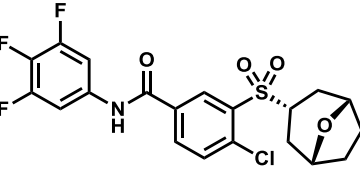
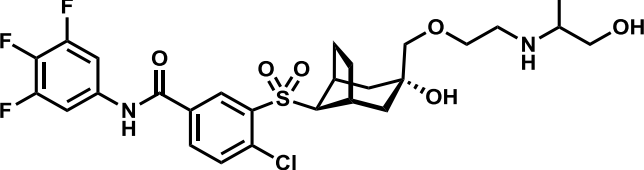
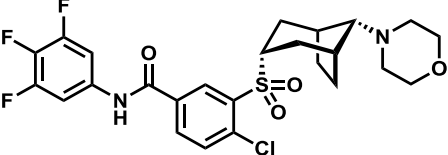
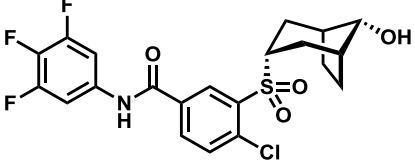
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	

352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	

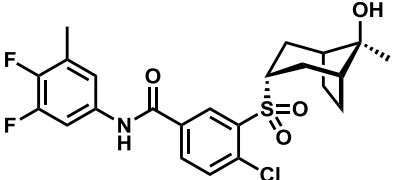
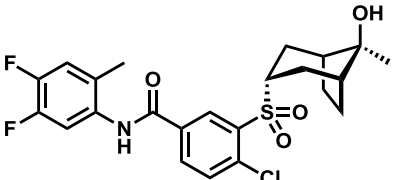
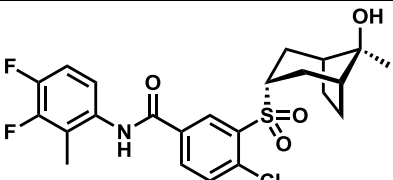
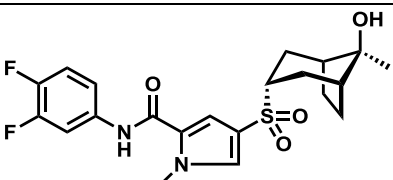
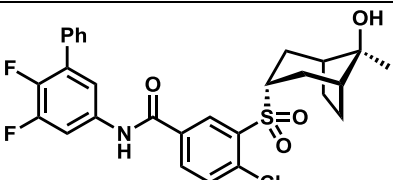
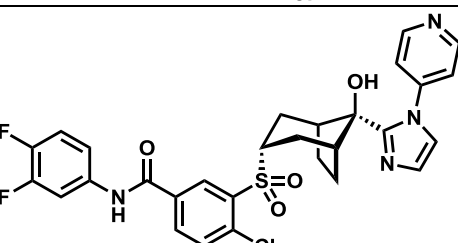
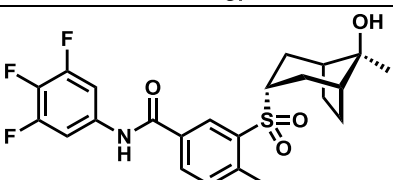
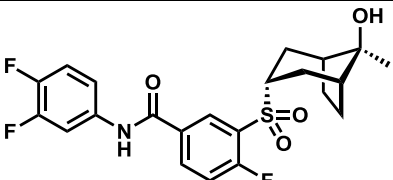
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	

369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	
377	

378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	

386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	
393	

394	
395	
396	
397	
398	
399	
400	
401	

402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	
409	

410	
411	
412	
413	
414	
415	

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una combinación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

12. Un método para tratar o prevenir una infección por HBV en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o a combinación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

13. El método de la reivindicación 12, que comprende además administrar al sujeto al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la polimerasa del HBV, interferón, inhibidores de entrada viral, inhibidores de maduración viral, moduladores o inhibidores de la proteína del núcleo o ensamblaje de la cápsida, inhibidores de la transcriptasa inversa, agonistas de TLR, inductores del sensor del ARN viral celular, vacunas terapéuticas, ARN de interferencia (ARNi) o ARN de interferencia pequeño (siARN) y combinaciones de estos.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto y el al menos un agente terapéutico adicional se formulan conjuntamente.

15. El método de la reivindicación 13, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se administra a una dosis y/o frecuencia inferior a aquella que es terapéuticamente eficaz cuando dicho agente se administra solo.

RESUMEN

La presente invención describe compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, o profármacos de estos: $X-A-Y-L-R$ ^(I) que inhiben la(s) proteína(s) codificadas por el virus de la hepatitis B (HBV) o interfiere con la función del ciclo de vida HBV del virus de la hepatitis B y son útiles como agentes antivirales. La presente invención se relaciona además con las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos antes mencionados para la administración a un sujeto que padece de infección por el HBV. La invención se relaciona además con métodos para tratar una infección por el HBV en un sujeto mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención.